

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

REF 243203N-20



DE Gebrauchsanweisung	2	CZ Návod k použití	44
EN Instructions for use	8	FI Käyttöohje	50
FR Instructions d'utilisation	14	SE Användarinstruktioner	56
ES Instrucciones de uso	20	DK Brugervejledning	62
IT Istruzioni per l'uso	26	NO Bruksanvisning	68
PL Sposób użycia	32	NL Gebruiksaanwijzing	74
PT Instruções de Utilização	38	Symbols	83
		Our Teams	84



1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 nasopharyngealen 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 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 Laborausstattung. 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 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 nasopharyngealen Proben.

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 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 durchdrast ist.

4. Bestandteile der Testpackung

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

a) 20 sterile Abstrichupfer, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street

Guilford, Maine 04443-0149 USA (bevollmächtigter EU-Repräsentant EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)

b) 20 sterile Abstrichtupfer, CE0197



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)

c) 20 sterile Abstrichtupfer, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(bevollmächtigter EU-Repräsentant WellKang Ltd,
16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 sterile Abstrichtupfer, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.a.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

e) 20 sterile Abstrichtupfer, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China (bevoll-
mächtigter EU-Repräsentant Shanghai
International Holding Corp. GmbH (Europe),
Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Deutschland)

- 20 Extraktionsröhrchen inkl. Tropfaufsätze
- Puffer „Buffer“ (Aufgrund möglicher Lieferengpässe bei medizinischen COVID-19-Zubehörprodukten, wird der Puffer entweder in 2 Fläschchen (je 7 mL) oder 1 Fläschchen (10 mL) geliefert. Beide Optionen sind für 20 Bestimmungen ausreichend.)*
- 1 Reagenzienhalter
- 1 Gebrauchsanweisung

*Enthält Konservierungsmittel Natriumazid: <0,1%

**Puffer enthält folgendes Konservierungsmittel:
Natriumazid: <0,1 mg/mL.
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 Testdurchführung 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 bestimmt.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontamination zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigenes Extraktionsröhrchen verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen 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 Probenahme, Aufbereitung und Testdurchführung 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 Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probenahme, -vorbereitung und -lagerung

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.

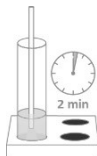
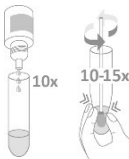
Hinweis:

- Verwenden Sie nur Tupfer aus synthetischen Fasern mit Kunststoffschaft. 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 Abstrichproben nicht sofort getestet werden, können sie nach der Entnahme 24 Stunden lang in viralen Transportmedien (VTM) ohne denaturierende Wirkstoffe bei 2-8°C gelagert werden.
- Virale Transportmedien (VTM) ohne denaturierende Wirkstoffe und VTM mit virusinaktivierenden Wirkstoffen, welche mit dem Test evaluiert wurden, können während der Probenlagerung für den nachfolgenden Antigennachweis mittels des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Tests verwendet werden. Um die Sensitivität möglichst wenig zu beeinflussen, wird ein niedriges Volumen von VTM (max. 1 mL) empfohlen. Die Testdurchführung bei Verwendung von viralen Transportmedien (VTM) ist separat verfügbar:
 - unter dem folgenden Link:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - per Anfrage an +49 941 29010-0 oder info@nal-vonminden.com
- Verwenden Sie keine Proben, die offensichtlich mit Blut kontaminiert sind, da dies den Probenfluss stören und zu falschen Testergebnissen führen kann.

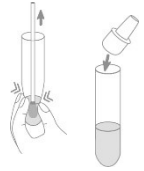
9. Testdurchführung

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

- Platzieren Sie ein sauberes mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation gekennzeichnetes Extraktionsröhrchen in den vorgesehenen Bereich des Reagenzienhalters.
- Mischen Sie vorsichtig den Puffer, indem Sie das Pufferfläschchen schütteln.
- Halten Sie das Pufferfläschchen senkrecht und geben Sie 10 Tropfen in das Extraktionsröhrchen, ohne dabei den Rand des Röhrchens zu berühren.
- Geben Sie den Abstrichtupfer mit der entnommenen Probe in das Röhrchen. Drehen Sie den Tupfer und drücken Sie ihn 10-15 Mal, indem Sie die Wand des Extraktionsröhrchens gegen den Tupfer zusammenpressen, um die im Tupfer enthaltenen Antigene zu extrahieren.
- Lassen Sie die Lösung für 2 Minuten stehen.



- Entnehmen Sie den Abstrichtupfer und drücken Sie ihn dabei fest gegen die Röhrchenwand, um so viel Flüssigkeit wie möglich aus dem Abstrichtupfer auszu-drücken. Entsorgen Sie den Abstrichtupfer gemäß den Richtlinien zum Umgang mit infektiösen Erregern.
- 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.
- Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.
- Setzen Sie einen Tropfaufsatz auf das Extraktionsröhrchen auf, drehen Sie das Röhrchen um und geben Sie jeweils 2 Tropfen der extrahierten Lösung in jede Probenvertiefung (S) der Testkassette.
- Starten Sie den Timer.
- Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach genau 15 Minuten aus. Nach mehr als 15 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



10. Testauswertung

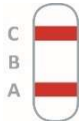
Positiv für COVID-19 Ag:

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



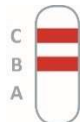
Positiv für Influenzavirus Typ A:

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“.



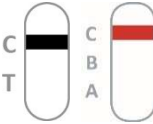
Hinweis: Eine Kombination positiver Ergebnisse für verschiedene Parameter ist möglich.

Hinweis:

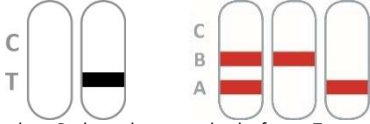
Die Farbintensität im Testlinienbereich „T“, „A“ oder „B“ kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Konzentration der viralen SARS-CoV-2- sowie der viralen Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigene variieren. Jede Farbtonung im Testlinienbereich „T“, „A“ oder „B“ sollte als positives 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 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 nasopharyngealen 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 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 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 erhalten, können für bis zu drei Tage nach der Impfung positive Testergebnisse aufweisen.
- Positive Ergebnisse schließen Koinfektionen mit anderen Krankheitserregern nicht aus.
- Kinder schützen in der Regel Influenzaviren reichlicher und für längere Zeit als Erwachsene aus. Daher kann die Probenentstung 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 nasopharyngealen 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 (im Puffer extrahierte Proben ohne VTM)

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test wurde mit klinischen SARS-CoV-2-Proben evaluiert, deren Status mittels RT-PCR bestätigt wurde (C_t -Bereich positiv: 20-37). Die Sensitivität für SARS-CoV-2 wurde für den Bereich von hoher bis mittlerer Viruslast (C_t 20-30) und von hoher bis sehr geringer Viruslast (C_t 20-37) berechnet. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-30			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	120	0	120
	Negativ	3	161	164
Total	123	161	284	

Diagnostische Sensitivität (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Gesamtübereinstimmung (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostische Spezifität: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% Konfidenzintervall

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-37			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	150	0	150
	Negativ	37	161	198
Total	187	161	348	

Diagnostische Sensitivität (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Gesamtübereinstimmung (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostische Spezifität: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% Konfidenzintervall

Um die starke Abhängigkeit der diagnostischen Sensitivität von der Virenlast zu zeigen, ist in der folgenden Tabelle die SARS-CoV-2-Sensitivität für unterschiedliche C_t -Wertebereiche der Referenz-PCR dargestellt:

C_t -Bereich	Sensitivität
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Bitte beachten sie, dass C_t -Werte bei gleicher Viruskonzentration zwischen verschiedenen PCR-Systemen variieren können.

Insgesamt 190 nasopharyngeale Abstrichproben von Patienten mit Verdacht auf eine Influenza-A-Virusinfektion, von denen 78 durch Zellkulturen als positiv und 112 als negativ bestätigt wurden, wurden mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test getestet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza A)	Zellkultur			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	65	9	74
	Negativ	13	103	116
Total	78	112	190	

Positive Übereinstimmung mit Zellkultur: 83,3% (73,5% - 90%)*

Negative Übereinstimmung mit Zellkultur: 92% (85,4% - 95,7%)*

Gesamtübereinstimmung mit Zellkultur: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% Konfidenzintervall

Insgesamt 190 nasopharyngeale Abstrichproben von Patienten mit Verdacht auf eine Influenza-B-Virusinfektion, von denen 85 durch Zellkulturen als positiv und 105 als negativ bestätigt wurden, wurden mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test getestet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza B)	Zellkultur			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	70	6	76
	Negativ	15	99	114
Total	85	105	190	

Positive Übereinstimmung mit Zellkultur: 82,4% (72,9% - 89%)*

Negative Übereinstimmung mit Zellkultur: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Gesamtübereinstimmung mit Zellkultur: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% Konfidenzintervall

Analytische Leistungsmerkmale

Analytische Sensitivitätsstudie (Nachweisgrenze)

Die Nachweisgrenze des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Tests liegt bei $2 \times 10^{2,4}$ TCID₅₀/mL und wurde mit einer SARS-CoV-2-Kontrolle mit einem bekannten Virustiter festgestellt.

Die Nachweisgrenze des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Tests liegt bei 0,4 ng/mL für rekombinante SARS-CoV-2-Nukleoproteine.

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

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/Test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/Test*

*CEID₅₀: Hühnerembryo-infektiöse Dosis

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 und zeigten keine Interferenz mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test.

Substanz	Konzentration	Substanz	Konzentration
3 rezeptfreie Nasensprays	10%	Guaiaacol Glyceryl Ether	20 mg/mL
3 rezeptfreie Mundspülungen	10%	Mucin	1%
3 rezeptfreie Halbtropfen	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-Acetamidophenol	10 mg/mL	Oxymetazolin	10 mg/mL
Acetylsalicylsäure	20 mg/mL	Phenylephrin	10 mg/mL

Substanz	Konzentration	Substanz	Konzentration
Albuterol	20 mg/mL	Phenylpropanolamin	20 mg/mL
Chlorpheniramin	5 mg/mL	Relenza® (Zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethason	5 mg/mL	Rimantadin	500 ng/mL
Dextromethorphan	10 mg/mL	Tamiflu® (Oseltamivir)	100 mg/mL
Diphenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylaminsuccinat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Kreuzreaktivität

Proben wurden mit den folgenden Krankheitserregern versetzt und mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test getestet (linke Seite der Testkassette: der COVID-19 Ag Test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, Masernvirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus, *Bordetella parapertussis*, Influenza A (H1N1) pdm09, Influenza A (H3N2), Influenza A (H5N1), Influenza A (H7N9), Influenza A (H7N7), Influenza B Victoria lineage, Influenza B Yamagata lineage, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus, Adenovirus, Parainfluenzavirus Typ 1, 2, 3, Humanes Metapneumovirus, Rhinovirus, Coxsackievirus Typ A16, Norovirus, Mumpsvirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* Gruppe C, *Staphylococcus aureus*.

Bei der Testung mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (linke Seite der Testkassette: der COVID-19 Ag Test) wurde keine Kreuzreaktivität mit den Proben beobachtet.

Proben wurden mit den folgenden Krankheitserregern versetzt und mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test getestet (rechte Seite der Testkassette: der Influenza A/B Test):

Humanes Adenovirus B, C; Adenovirus Typ 10, 18; Coxsackievirus Typ A9, B5; humanes Herpesvirus Typ 2, 5; Herpes-simplex-Virus Typ 1; Humanes Rhinovirus Typ 2, 14, 16; Mumpsvirus; Murines Respirivirus; Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus; Rubellavirus; SARS-CoV-2, humanes Coronavirus OC43; Echovirus Typ 2, 3, 6; Masernvirus; Parainfluenzavirus Typ 2, 3; Varizella-Zoster-Virus.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Gruppe A, B, C, F, G *Streptococcus*,

Streptococcus mutans, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Präzision

Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit

Die Präzision für SARS-CoV-2 und Influenza A/B wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen, schwach und stark positiven Kontrollen bestimmt.

Die Reproduzierbarkeit für SARS-CoV-2 wurde durch das Testen von Triplikaten von negativen, schwach und stark positiven Kontrollen bestimmt. Die Testungen wurden an 5 verschiedenen Tagen von 3 Anwendern mit 3 unabhängigen Chargen des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Tests an 3 verschiedenen Standorten durchgeführt.

Die Reproduzierbarkeit für Influenza A/B wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen, schwach und stark positiven Kontrollen bestimmt. Die Testungen wurden mit 3 unabhängigen Chargen des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Tests durchgeführt.

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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. 0, 2020-11-10 OM

1. Intended Use

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 nasopharyngeal 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 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 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 nasopharyngeal specimens.

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 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, CE0086
 -  Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (authorised EU representative EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
 - b) 20 sterile swabs, CE0197
 -  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (authorised EU representative Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

c) 20 sterile swabs, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(authorised EU representative WellKang Ltd,
16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 sterile swabs, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

e) 20 sterile swabs, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China (authorised
EU representative Shanghai International Holding
Corp. GmbH (Europe), Eiffestraße 80, 20537
Hamburg, Germany)

- 20 extraction tubes incl. dropper caps
- Buffer (Due to possible supply shortages of COVID-19 related accessory medical products, buffer is supplied either in 2 bottles (7 mL each) or 1 bottle (10 mL). Both options are sufficient for 20 determinations.)**
- 1 reagent holder
- 1 package insert

*containing the preservative sodium azide: <0.1%

**Buffer containing the following preservatives: sodium azide: <0.1 mg/mL
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

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.

Note:

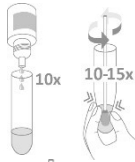
- Use only synthetic fibre swabs with plastic shafts. Do not use calcium alginate swabs or swabs with wooden shafts, as they may contain substances that inactivate some viruses and inhibit further testing.
- Swab specimens should be tested immediately after collection. Use freshly collected specimens for best test performance.
- If not tested immediately, swab specimens can be stored in viral transport media (VTM) without denaturing agents at 2-8°C for 24 hours after collection.
- Viral transport media (VTM) without denaturing agents as well as VTM containing virus-inactivating agents and evaluated with the test can be used during specimen storage for the subsequent antigen detection using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. In order to influence the sensitivity as little as possible, a low volume of VTM (max. 1 mL). The test procedure when using viral transport media (VTM) is available separately:

- under the following link:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - by request at +49 941 29010-0 or
info@nal-vonminden.com
- 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.

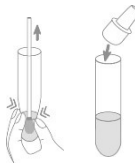
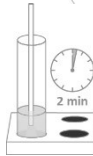
9. Test Procedure

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

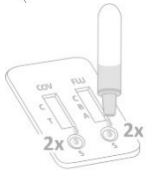
1. Place a clean extraction tube labeled with the patient or control identification into the designated area of the reagent holder.
2. Gently mix the buffer by carefully swiveling the bottle.
3. Holding the buffer bottle vertically and without touching the edge of the tube, add 10 drops to the extraction tube.
4. Insert the swab with the collected specimen into the tube. Swirl the swab and squeeze it 10-15 times by compressing the wall of the extraction tube against the swab to extract the antigens contained in the swab.



5. Let the solution stand for 2 minutes.
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.
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 2 drops 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 exactly 15 minutes. Do not interpret the result after more than 15 minutes.



10. Result Interpretation

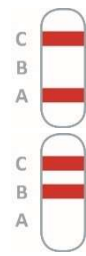
Positive for COVID-19 Ag:

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'.

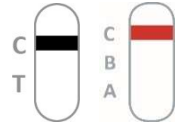


Note: A combination of positive results for various parameters is possible.

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 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 nasopharyngeal 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 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 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 nasopharyngeal 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 (specimens extracted in buffer without VTM)

Diagnostic sensitivity and specificity

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test was evaluated with clinical specimens whose status was confirmed using RT-PCR (C_t range positive: 20-37). The sensitivity for SARS-CoV-2 was calculated for the range from high to medium viral load (C_t 20-30) and from high to very low viral load (C_t 20-37).

The results are presented in the following tables.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-30			
		Positive	Negative	Total
	Positive	120	0	120
	Negative	3	161	164
Total	123	161	284	

Diagnostic sensitivity (C_t 20-30): 97.6% (93.1% - 99.2%)*

Overall agreement (C_t 20-30): 98.9% (96.9% - 99.6%)*

Diagnostic specificity: >99.9% (97.7% - 100%)*

*95% confidence interval

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-37			
		Positive	Negative	Total
	Positive	150	0	150
	Negative	37	161	198
Total	187	161	348	

Diagnostic sensitivity (C_t 20-37): 80.2% (73.9% - 85.3%)*

Overall agreement (C_t 20-37): 89.4% (85.7% - 92.2%)*

Diagnostic specificity: >99.9% (97.7% - 100%)*

*95% confidence interval

In order to show the strong dependence of the diagnostic sensitivity on the viral load, the following table demonstrates the SARS-CoV-2 sensitivity for different C_t value ranges of the reference PCR:

C_t range	Sensitivity
20 – 25	97.12%
20 – 30	97.56%
20 – 32	96.21%
20 – 35	85.71%
20 – 37	80.21%

Please note that C_t values may vary between different PCR systems at the same virus concentration.

A total of 190 nasopharyngeal swabs from patients with suspected influenza A viral infection were tested using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. Of these specimens, 78 were confirmed to be positive and 112 were confirmed to be negative by cell culture.

The results are presented in the following table:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza A)		Cell culture		
		Positive	Negative	Total
		Positive	65	9
Negative	13	103	116	
Total	78	112	190	

Positive agreement with cell culture: 83.3% (73.5%-90%)*

Negative agreement with cell culture: 92% (85.4% - 95.7%)*

Total agreement with cell culture: 88.4% (83.1% - 92.2%)*

*95% confidence interval

A total of 190 nasopharyngeal swabs from patients with suspected influenza B viral infection were tested using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. Of these specimens, 85 were confirmed to be positive and 105 were confirmed to be negative by cell culture.

The results are presented in the following table:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza B)		Cell culture		
		Positive	Negative	Total
		Positive	70	6
Negative	15	99	114	
Total	85	105	190	

Positive agreement with cell culture: 82.4% (72.9% - 89%)*

Negative agreement with cell culture: 94.3% (88.1% - 97.4%)*

Total agreement with cell culture: 88.9% (83.7% - 92.7%)*

*95% confidence interval

Analytical performance

Analytical sensitivity study (detection limit)

The detection limit of the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL and was determined with a SARS-CoV-2 control with a known virus titre.

The detection limit of the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is 0.4 ng/mL for recombinant SARS-CoV-2 nucleoprotein.

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

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), 2.3×10^3 CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, 3.5×10^3 CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Chicken Embryo Infectious Dose

Interfering substances

The following substances, normally present in respiratory specimens or artificially introduced into the respiratory tract, were evaluated at the concentrations listed below and showed no interference with the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test.

Substance	Concentration	Substance	Concentration
3 OTC nasal sprays	10%	Guaiaicol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC mouthwashes	10%	Mucin	1%
3 OTC sore throat liquids	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamidophenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Acetylsalicylic acid	20 mg/mL	Phenylephrine	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Phenylpropanolamine	20 mg/mL
Chlorpheniramine	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethasone	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextromethorphan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Diphenhydramine	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylamine succinate	1 mg/mL	Triamcinolone	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

Cross-reactivity

Specimens spiked with the following pathogens were tested using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (left side of the test cassette: COVID-19 Ag Test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, measles virus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr virus, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Victoria lineage, influenza B Yamagata lineage, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza virus type 1, 2, 3, human metapneumovirus, rhinovirus, coxsackievirus type A16, norovirus, mumps virus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, group C *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*.

No cross-reactivity with the specimens was observed when tested using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (left side of the test cassette: COVID-19 Ag Test).

Specimens spiked with the following pathogens were tested using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (right side of the test cassette: Influenza A/B Test):

Human adenovirus B, C; adenovirus type 10, 18; coxsackievirus type A9, B5; human herpesvirus type 2, 5; herpes simplex virus type 1; human rhinovirus type 2, 14, 16; mumps virus; Murine respirovirus; respiratory syncytial virus; Rubella virus; SARS-CoV-2, human coronavirus OC43; echovirus type 2, 3, 6; measles virus; parainfluenza virus type 2, 3; varicella-zoster virus.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*,

Staphylococcus epidermidis, groups A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Precision

Repeatability and reproducibility

Precision for SARS-CoV-2 and Influenza A/B was established by testing 10 replicates of negative, low positive and high positive controls.

Reproducibility for SARS-CoV-2 was established by testing triplicates of negative, low and high positive controls. Testing was performed by 3 operators using 3 independent NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B test lots at 3 different sites on 5 separate days.

Reproducibility for Influenza A/B was established by testing 10 replicates of negative, low and high positive controls. Testing was performed using 3 independent NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B test lots.

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

15. References

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. 0, 2020-11-10 OM

1. Domaine d'application

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 nasopharyngés (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 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 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 nasopharyngés.

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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*
- Matériel supplémentaire fourni conformément à la directive 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. Les écouvillons joints proviennent donc de l'un des fabricants énumérés ci-dessous.

a) 20 écouvillons stériles, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (Représentant
UE autorisé EMERGO EUROPE, La Haye, Pays-Bas)

b) 20 écouvillons stériles, CE0197



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, Allemagne)

c) 20 écouvillons stériles, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province
(Représentant UE autorisé WellKang Ltd, 16 Castle
St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 écouvillons stériles, Copan Floqswabs ; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia,
Italie

e) 20 écouvillons stériles, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China
(Représentant UE autorisé Shanghai International
Holding Corp. GmbH (Europe), Eiffestraße 80,
20537 Hamburg, Germany)

- 20 tubes d'extraction avec bouchons compte-gouttes
- Solution tampon « Buffer » (En raison d'éventuelles pénuries de produits médicaux accessoires liés au COVID-19, la solution tampon est fournie soit en 2 flacons (7 mL chacun), soit en 1 flacon (10 mL). Les deux options permettent de réaliser les 20 tests.)**
- 1 support pour tube de réactif
- 1 notice d'utilisation

*Contient de l'azide de sodium comme conservateur : <0,1 %

**Le tampon contient le conservateur suivant : azide de sodium : <0,1 mg/mL.

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° 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

Prélèvements nasopharyngés :

- Insérer un écouvillon dans la narine, parallèlement au palais (pas vers le haut) jusqu'à rencontrer une résistance, ou que la distance soit égale 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. Il n'est cependant pas nécessaire d'effectuer un prélèvement des deux côtés, si l'extrémité de l'écouvillon est saturée de liquide après le premier prélèvement.

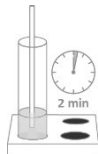
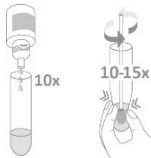
Remarque :

- Utiliser uniquement des écouvillons en fibres synthétiques avec des tiges en plastique. Ne pas utiliser d'écouvillons en alginate de calcium ou d'écouvillons avec des tiges en bois, car ils peuvent contenir des substances qui inactivent certains virus et empêchent la réalisation d'autres tests.
- Les échantillons doivent être testés immédiatement après le prélèvement. Utiliser des échantillons fraîchement prélevés pour obtenir les meilleures performances de test.
- S'ils ne sont pas testés immédiatement, les échantillons peuvent être conservés dans un milieu de transport viral (VTM) sans agents dénaturants, entre 2 et 8°C, pendant 24 heures après le prélèvement.
- Les milieux de transport viraux (VTM) sans agents dénaturants et les VTM avec agents d'inactivation virale qui ont été évalués avec le test peuvent être utilisés pendant le stockage des échantillons pour la détection ultérieure des antigènes au moyen du test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Afin d'influencer le moins possible la sensibilité, un faible volume de VTM (1 mL max.) est recommandé. La procédure de test en cas d'utilisation de milieux de transport viraux (VTM) est disponible séparément :
 - sous le lien suivant : <https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - sur demande au +49 941 29010-0 ou à info@nal-vonminden.com
- 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

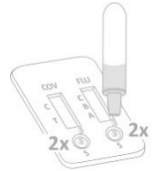
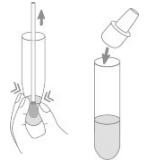
Amener tous les tests, échantillons, tampons et/ou contrôles à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant la réalisation du test.

1. 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.
2. Mélanger le tampon avec précaution en secouant le flacon.
3. Tenir le flacon de tampon à la verticale, et sans toucher le bord du tube, ajouter 10 gouttes dans le tube d'extraction.
4. Insérer l'écouvillon avec l'échantillon prélevé dans le tube. Faire tourner l'écouvillon et le presser 10 à 15 fois en comprimant la paroi du tube d'extraction contre l'écouvillon pour extraire les antigènes contenus dans l'écouvillon.
5. Laisser reposer la solution pendant 2 minutes.
6. 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.

7. 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.
8. Placer la cassette de test sur une surface propre et plane.
9. Fixer un bouchon compte-gouttes sur le tube d'extraction, retourner le tube et déposer 2 gouttes de la solution extraite dans chaque puits de dépôt (S) de la cassette.
10. Démarrer le chronomètre.
11. 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 15 minutes.



10. Interprétation des résultats

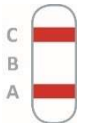
Positif COVID-19 Ag

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



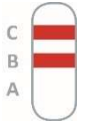
Positif au virus de la grippe de type A :

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 ».



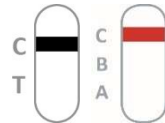
Remarque : Une combinaison de résultats positifs pour différents paramètres est possible.

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.

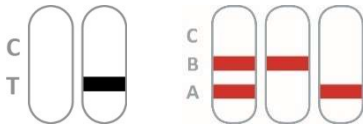
Négatif :

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 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 nasopharyngés. 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 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 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'échantillon 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 nasopharyngés 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 (échantillons extraits dans un tampon sans VTM)

Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B a été évalué avec des échantillons cliniques de SARS-CoV-2 dont le statut a été confirmé par RT-PCR (Plage C_t positive : 20-37). La sensibilité pour le SARS-CoV-2 a été calculée, pour la plage, à partir de charges virales élevées à moyennes (C_t 20-30) et élevées à très faibles (C_t 20-37). Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-30		
	Positif	Négatif	Total
	Positif	120	0
Négatif	3	161	164
Total	123	161	284

Sensibilité diagnostique (C_t 20-30) : 97,6 % (93,1 % - 99,2 %)*

Concordance totale (C_t 20-30) : 98,9 % (96,9 % - 99,6 %)*

Spécificité diagnostique : >99,9 % (97,7 % - 100 %)*

*95 % Intervalle de confiance

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-37		
	Positif	Négatif	Total
	Positif	150	0
Négatif	37	161	198
Total	187	161	348

Sensibilité diagnostique (C_t 20-37) : 80,2% (73,9% - 85,3 %)*

Concordance totale (C_t 20-37) : 89,4% (85,7% - 92,2 %)*

Spécificité diagnostique : >99,9 % (97,7 % - 100 %)*

*95 % Intervalle de confiance

Pour montrer la forte dépendance de la sensibilité diagnostique à la charge virale, le tableau suivant indique la sensibilité du SARS-CoV-2 pour différentes plages de valeurs C_t de la PCR de référence :

Plage de valeur C _t	Sensibilité
20 – 25	97,12 %
20 – 30	97,56 %
20 – 32	96,21 %
20 – 35	85,71 %
20 – 37	80,21 %

Veuillez noter que les valeurs C_t peuvent varier entre différents systèmes PCR pour une même concentration de virus.

Au total, 190 échantillons nasopharyngés provenant de patients suspectés d'être infectés par le virus de la grippe A, dont 78 ont été confirmés positifs et 112 négatifs par culture cellulaire, ont été testés avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza A)	Culture cellulaire		
	Positif	Négatif	Total
	Positif	65	9
Négatif	13	103	116
Total	78	112	190

Concordance positive avec la culture cellulaire : 83,3 % (73,5 % - 90 %)*

Concordance négative avec la culture cellulaire : 92 % (85,4 % - 95,7 %)*

Concordance totale avec la culture cellulaire : 88,4 % (83,1 % - 92,2 %)*

*95 % Intervalle de confiance

Au total, 190 échantillons nasopharyngés provenant de patients suspectés d'être infectés par le virus de la grippe B, dont 85 ont été confirmés positifs et 105 négatifs par culture cellulaire, ont été testés avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza B)	Culture cellulaire		
	Positif	Négatif	Total
	Positif	70	6
Négatif	15	99	114
Total	85	105	190

Concordance positive avec la culture cellulaire : 82,4 % (72,9 % - 89 %)*

Concordance négative avec la culture cellulaire : 94,3 % (88,1 % - 97,4 %)*

Concordance totale avec la culture cellulaire : 88,9 % (83,7 % - 92,7 %)*

*95 % Intervalle de confiance

Performances analytiques

Étude de sensibilité analytique (seuil de détection)

Le seuil de détection du test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B est de $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL et a été déterminé avec un contrôle de SARS-CoV-2 ayant un titre viral connu.

Le seuil de détection du test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B est de 0,4 ng/mL pour la nucléoprotéine recombinante du SARS-CoV-2.

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

Grippe A : A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^5$ CEID₅₀/Test*

Grippe B : Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/Test*

*CEID₅₀ : Dose infectieuse d'embryon de poulet

Substances interférentes

Les substances suivantes, normalement présentes dans les échantillons respiratoires ou introduites artificiellement dans les voies respiratoires, ont été évaluées aux concentrations indiquées ci-dessous et n'ont montré aucune interférence avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B.

Substance	Concentration	Substance	Concentration
3 sprays nasaux OTC	10 %	Ether glycérique de gaïacol	20 mg/mL
3 bains de bouche OTC	10 %	Mucine	1 %
3 solutions buvables en gouttes pour la gorge OTC	10 %	Mupirocine	250 µg/mL
4-Acétamidophénol	10 mg/mL	Oxymétazoline	10 mg/mL

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Acide acétylsalicylique	20 mg/mL	Phényléphrine	10 mg/mL
Albutérol	20 mg/mL	Phénylpropanolamine	20 mg/mL
Chlorphéniramine	5 mg/mL	Relenza® (Zanamivir)	20 mg/mL
Dexaméthasone	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextrométhorphan	10 mg/mL	Tamiflu® (Oseltamivir)	100 mg/mL
Diphéhydramine	5 mg/mL	Tobramycine	40 mg/mL
Succinate de doxylamine	1 mg/mL	Triamcinolone	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

Réaction croisée

Les agents pathogènes suivants ont été ajoutés à des échantillons, qui ont été testés avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (côté gauche de la cassette : le test COVID-19 Ag) :

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, Virus de la rougeole, *Streptococcus pneumoniae*, Virus d'Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, Grippe A (H1N1) pdm09, Grippe A (H3N2), Grippe A (H5N1), Grippe A (H7N9), Grippe A (H7N7), Grippe B/Victoria, Grippe B/Yamagata, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, Virus respiratoire syncytial humain, Adénovirus, Virus parainfluenza de type 1, 2, 3, Métapneumovirus de l'homme, Rhinovirus, Virus Coxsackie A16, Norovirus, Virus ourlien, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* Groupe C, *Staphylococcus aureus*.

Aucune réactivité croisée avec les échantillons n'a été observée lors des tests effectués avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (côté gauche de la cassette : le test COVID-19 Ag).

Les agents pathogènes suivants ont été ajoutés à des échantillons, qui ont été testés avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (côté droit de la cassette : le test Influenza A/B) :

Adénovirus humain B, C ; Adénovirus Type 10, 18 ; Virus Coxsackie Type A9, B5 ; Virus Herpès humain Type 2, 5 ; Virus-Herpès-simplex Type 1 ; Rhinovirus humain Type 2, 14, 16 ; Virus ourlien ; Respirovirus Murin ; Virus respiratoire syncytial humain ; Virus de la rubéole ; SARS-CoV-2, Coronavirus humain OC43 ; Echovirus Type 2, 3, 6 ; Virus de la rougeole ; Virus parainfluenza Type 2, 3 ; Virus varicelle-zona.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium*

intracellulare, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Groupe A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Précision

Répétabilité et reproductibilité

La précision pour le SARS-CoV-2 et la grippe A/B a pu être déterminée en testant 10 reproductions de contrôles négatifs, faiblement et fortement positifs.

La reproductibilité pour le SARS-CoV-2 a pu être déterminée en testant des triplicats de contrôles négatifs, faiblement et fortement positifs. Les tests ont été réalisés sur 5 jours distincts, par 3 opérateurs, avec 3 lots de tests NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B indépendants, sur 3 sites différents.

La reproductibilité pour la grippe A/B a pu être déterminée en testant 10 reproductions de contrôles négatifs, faiblement et fortement positifs. Les tests ont été réalisés avec 3 lots de tests NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B indépendants.

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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. 0, 2020-11-10 EB

1. Uso previsto

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 nasofaríngeas 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 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 periodo 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 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 nasofaríngeas humanas.

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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*
- Material adicional provisto de acuerdo a la Directiva 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 que figuran a continuación.

a) 20 hisopos estériles, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 EE.UU. (representante EU autorizado: EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands))

b) 20 hisopos estériles, CE0197



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

c) 20 hisopos estériles, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, provincia de Jiangsu
(representante EU autorizado: WellKang Ltd, 16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 hisopos estériles, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

e) 20 hisopos estériles, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou, Zhejiang, People's Republic of China
(representante EU autorizado: Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe), Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Germany)

- 20 tubos de extracción, que incluyen tapas cuentagotas
- Búfer "Buffer" (debido a la posible escasez en el suministro de productos médicos accesorios relacionados con la COVID-19, el búfer se suministra, o bien en 2 botes (7 mL cada uno) o bien en 1 bote (10 mL). Ambas opciones son suficientes para 20 determinaciones.)*
- 1 soporte para reactivos
- 1 manual de instrucciones

*contiene el conservante azida sódica: <0,1%

**Búfer que contiene los siguientes conservantes: azida sódica: <0,1 mg/mL

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 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 ruede 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.

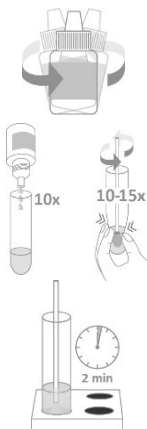
Nota:

- 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 ser analizadas inmediatamente después de su recolección. Para un mejor funcionamiento del test, utilice muestras recolectadas recientemente.
- Si no se analizan inmediatamente, las muestras de hisopos pueden ser almacenadas en medios de transporte viral (VTM) sin agentes desnaturalizantes a 2-8°C durante 24 horas después de su recolección.
- Los medios de transporte viral (VTM) sin agentes desnaturalizantes, así como los VTM que contienen agentes inactivadores de virus y que se evalúan con el test, pueden utilizarse durante el almacenamiento de la muestra para la posterior detección de antígenos utilizando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Para influir lo menos posible en la sensibilidad, se recomienda un bajo volumen de VTM (max. 1 mL). El procedimiento de test cuando se utilizan medios de transporte viral (VTM) está disponible por separado:
 - en el siguiente enlace: <https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - por solicitud al +49 941 29010-0 o a info@nal-vonminden.com
- 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

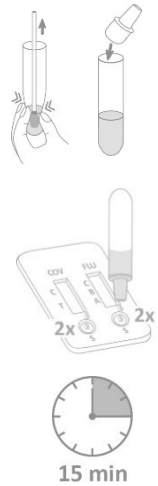
Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.

1. Coloque un tubo de extracción limpio etiquetado con la identificación del paciente o de control en el área designada del soporte para reactivos.
2. Mezcle suavemente el búfer girando cuidadosamente el bote.
3. Sujetando el bote de búfer verticalmente, y sin tocar el borde del tubo, añada 10 gotas al tubo de extracción.
4. Inserte el hisopo con la muestra recolectada en el tubo. Gire el hisopo y apriételo 10-15 veces contra la pared del tubo para extraer los antígenos contenidos en el mismo.
5. Deje reposar la solución durante 2 minutos.
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 2 gotas de la solución extraída al pocillo de muestras (S) 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 15 minutos.



10. Interpretación del resultado

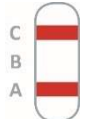
Positivo para COVID-19 Ag:

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



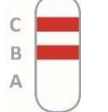
Positivo para el virus de la influenza tipo A:

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".

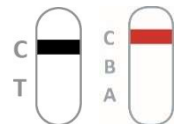


Nota: es posible una combinación de resultados positivos de varios parámetros.

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 solo es apto para uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. El test debe utilizarse 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 nasofaríngeas humanas únicamente. 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 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.
- 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 nasofaríngeos 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 (muestras extraídas en búfer sin VTM)

Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

Se evaluó el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B con muestras clínicas cuyo estado fue confirmado utilizando RT-PCR (rango positivo de C_i: 20-37). Se calculó la sensibilidad del SARS-CoV-2 para el rango de carga viral de alta a media (C_i: 20-30) y de carga viral alta a muy baja (C_i: 20-37). Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-30		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	120	0
Negativo	3	161	164
Total	123	161	284

Sensibilidad de diagnóstico (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*
 Concordancia general (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*
 Especificidad de diagnóstico: >99,9% (97,7% - 100%)*
 *95% de intervalo de confianza

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-37		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	150	0
Negativo	37	161	198
Total	187	161	348

Sensibilidad de diagnóstico (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*
 Concordancia general (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*
 Especificidad de diagnóstico: >99,9% (97,7% - 100%)*
 *95% de intervalo de confianza

A fin de mostrar la fuerte dependencia de la sensibilidad del diagnóstico con respecto a la carga viral, en la siguiente tabla se muestra la sensibilidad del SARS-CoV-2 para diferentes rangos de valores de C_t de la PCR de referencia:

Rango de C _t	Sensibilidad
20 - 25	97,12%
20 - 30	97,56%
20 - 32	96,21%
20 - 35	85,71%
20 - 37	80,21%

Tenga en cuenta que los valores de C_t pueden variar entre diferentes sistemas de PCR con la misma concentración de virus.

Se analizaron 190 hisopos nasofaríngeos de pacientes con sospecha de infección viral por Influenza A, utilizando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. De todas estas muestras, se confirmaron por cultivo celular 78 muestras positivas y 112 muestras negativas.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza A)	Cultivo celular		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	65	9
Negativo	13	103	116
Total	78	112	190

Acuerdo positivo con cultivo celular: 83,3% (73,5%-90%)*
 Acuerdo negativo con cultivo celular: 92% (85,4% - 95,7%)*
 Acuerdo total con cultivo celular: 88,4% (83,1% - 92,2%)*
 *95% de intervalo de confianza

Se analizaron 190 hisopos nasofaríngeos de pacientes con sospecha de infección viral por influenza B, utilizando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. De todas estas muestras, se confirmaron por cultivo celular 85 muestras positivas y 105 muestras negativas.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza B)	Cultivo celular		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	70	6
Negativo	15	99	114
Total	85	105	190

Acuerdo positivo con cultivo celular: 82,4% (72,9% - 89%)*
 Acuerdo negativo con cultivo celular: 94,3% (88,1% - 97,4%)*
 Acuerdo total con cultivo celular: 88,9% (83,7% - 92,7%)*
 *95% de intervalo de confianza

Rendimiento analítico

Estudio de sensibilidad analítica (punto de corte)

El punto de corte del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B es de 2 x 10^{2.4} TCID₅₀/mL y se determinó con un control de SARS-CoV-2 con un título de virus conocido.

El punto de corte del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B es de 0,4 ng/mL para la nucleoproteína recombinante del SARS-CoV-2.

A continuación, se enumeran las concentraciones determinadas como punto de corte para cada cepa de influenza A/B analizada:

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), 2,3x10³ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, 3,5x10³ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Dosis infecciosa de embrión de pollo

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 y no mostraron ninguna interferencia con el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B.

Sustancia	Concentración	Sustancia	Concentración
3 sprays nasales de OTC	10%	Éter glicerilo de guayacol	20 mg/mL
3 enjuagues bucales de OTC	10%	Mucina	1%
3 líquidos para el dolor de garganta de OTC	10%	Mupirocina	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oximetazolina	10 mg/mL
Ácido acetilsalicílico	20 mg/mL	Fenilefrina	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenilpropanolamina	20 mg/mL
Clorfeniramina	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametasona	5 mg/mL	Rimantadina	500 ng/mL
Dextrometorfano	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhidramina	5 mg/mL	Tobramicina	40 mg/mL
Succinato de doxilamina	1 mg/mL	Triamcinolona	14 mg/mL
Flunisolida	3 mg/mL		

Reacciones cruzadas

Se analizaron las muestras enriquecidas con los siguientes patógenos usando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lado izquierdo del casete de test: test COVID-19 Ag):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus del sarampión, *Streptococcus pneumoniae*, virus Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B linaje Victoria, influenza B linaje Yamagata, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus respiratorio sincitial, adenovirus, virus parainfluenza tipo 1, 2, 3, metapneumovirus humano, rinovirus, coxsackievirus tipo A16, norovirus, virus de las paperas, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus grupo C*, *Staphylococcus aureus*.

No se observó ninguna reacción cruzada con las muestras cuando se analizaron utilizando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lado izquierdo del casete de test: test COVID-19 Ag).

Se analizaron las muestras enriquecidas con los siguientes patógenos utilizando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lado derecho del casete de test: test Influenza A/B):

Adenovirus humano B, C; adenovirus tipo 10, 18; coxsackievirus tipo A9, B5; virus del herpes humano tipo 2, 5; virus del herpes simple tipo 1; rinovirus humano tipo 2, 14, 16; virus de la parotiditis; respirivirus murino; virus respiratorio sincitial; virus de la rubeola; SARS-CoV-2, coronavirus humano OC43; ecovirus tipo 2, 3, 6; virus del sarampión; virus de la parainfluenza tipo 2, 3; virus de la varicela-zóster.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, grupos A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Precisión

Repetibilidad y reproducibilidad

Se estableció la precisión para el SARS-CoV-2 y la influenza A/B mediante el análisis de 10 réplicas de controles negativos, débil y altamente positivos.

Se estableció la reproducibilidad del SARS-CoV-2 analizando triplicados de controles negativos, débil y altamente positivos. Los test fueron realizados por 3 operadores utilizando 3 lotes independientes del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B en 3 diferentes lugares en 5 días distintos.

La reproducibilidad de la influenza A/B se estableció mediante el análisis de 10 réplicas de controles negativos, débil y altamente positivos. Se realizaron las pruebas usando 3 lotes independientes del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B.

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

15. Referencias

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, TrendsMicrobiol 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. 0, 2020-11-10 GP

1. Uso previsto

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B è un immuno-enzimatico cromatografico a flusso laterale per la rilevazione qualitativa simultanea di SARS-CoV-2 e di antigeni nucleoproteici virali del virus dell'influenza di tipo A e B in campioni rinofaringei 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 del 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 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 ammala 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 rilevazione 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 è un immunodosaggio 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 rinofaringei umani.

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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*
- Ulteriori materiali forniti secondo 93/42/EEC:
A causa della possibile carenza di fornitura di prodotti medicali accessori relativi a COVID-19, il produttore del tampone potrebbe cambiare. Pertanto, i tamponi forniti sono di uno dei produttori elencati di seguito.

a) 20 tamponi sterili, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street

Guilford, Maine 04443-0149 USA (rappresentante autorizzato EU EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)

b) 20 tamponi sterili, CE0197



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)

c) 20 tamponi sterili, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province
(rappresentante autorizzato EU WellKang Ltd, 16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 tamponi sterili, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10,
25125 Brescia, Italy

e) 20 tamponi sterili, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China
(rappresentante autorizzato EU Shanghai
International Holding Corp. GmbH (Europe),
Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Germany)

- 20 tubi di estrazione incl. contagocce
- Tampone "Buffer" (a causa di possibili carenze di fornitura di prodotti medicali accessori correlati al COVID-19, il tampone viene fornito in 2 flaconi (7 mL ciascuno) o in 1 flacone (10 mL). Entrambe le opzioni sono sufficienti per 20 determinazioni).**
- 1 supporto per reagente
- 1 istruzioni per l'uso

*contenenti il conservante azoturo di sodio: <0,1%

**Buffer contenente i seguenti conservanti: azoturo di sodio: <0,1 mg/mL

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 torbidezza 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 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.

Nota bene:

- Utilizzare solo tamponi in fibra sintetica con fusto in plastica. Non utilizzare tamponi di alginato di calcio o tamponi con manico in legno, in quanto potrebbero contenere sostanze che inattivano alcuni virus e inibiscono ulteriori test.
- I campioni con tampone devono essere testati immediatamente dopo il prelievo. Utilizzare i campioni appena raccolti per ottenere migliori prestazioni.
- Se non vengono testati immediatamente, i campioni con tampone possono essere conservati in mezzi di trasporto

virale (VTM) senza agenti denaturanti a 2-8°C per 24 ore dopo il prelievo.

- I mezzi di trasporto virale (VTM) senza agenti denaturanti e quelli contenenti agenti inattivatori di virus e valutati con il test possono essere utilizzati durante la conservazione del campione per il successivo rilevamento dell'antigene con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Per influenzare il meno possibile la sensibilità, un basso volume di VTM (max. 1 mL). La procedura di test in caso di utilizzo di mezzi di trasporto virale (VTM) è disponibile separatamente:

- sotto il seguente link:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
- su richiesta al numero +49 941 29010-0 o info@nal-vonminden.com

- Non utilizzare campioni palesemente contaminati da sangue, poiché ciò potrebbe interferire con il flusso dei campioni e portare a risultati del test non accurati.

9. Procedura del Test

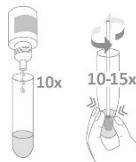
Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°) prima di eseguire il test.

1. Posizionare una provetta di estrazione pulita etichettata con l'identificazione del paziente o del controllo nell'area indicata dal supporto per reagente.

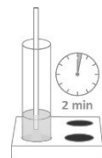


2. Mescolare delicatamente il tampone agitando con attenzione la bottiglia.

3. Tenendo il flacone del tampone in verticale e senza toccare il bordo della provetta, aggiunge 10 gocce alla provetta di estrazione.

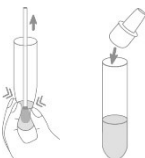


4. Inserire il tampone con il campione raccolto nella provetta. Far ruotare il tampone e strizzarlo 10-15 volte comprimendo la parete del tubo di estrazione contro il tampone per estrarre gli antigeni contenuti nel tampone.



5. Lasciare riposare la soluzione ottenuta per 2 minuti.

6. Rimuovere il tampone, premendo con forza contro la parete della provetta per far uscire più liquido possibile. Eliminare il tampone in conformità con le linee guida per la manipolazione degli agenti infettivi.



7. Rimuovere la cassetta dalla busta di alluminio e usarla il prima possibile. Si otterranno i risultati migliori se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura della confezione. Etichettare il test a cassetta con l'identificativo del paziente o controllo.



8. Posizionare il test a cassetta su una superficie piana e pulita.

9. Applicare un tappo contagocce alla provetta di estrazione, capovolgere la stessa e trasferire 2 gocce della

soluzione estratta nel pozzetto del campione (S) del test a cassetta.

10. Avviare il timer.

11. Attendere la comparsa delle linee colorate. Leggere il risultato del test entro 15 minuti. Non interpretare i risultati dopo più di 15 minuti.



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".

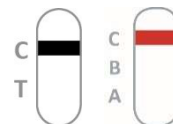


Nota bene: È possibile una combinazione di risultati positivi per vari parametri.

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' o '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 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 rinofaringei 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 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 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 di tampone nasofaringeo 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

Performance clinica (campioni estratti in tampone senza VTM)

Sensibilità e Specificità diagnostica:

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B è stato valutato con campioni clinici e confermato mediante RT-PCR (C_t range positive: 20-37). La sensibilità per la SARS-CoV-2 è stata calcolata per il range da alta a media carica virale (C_t 20-30) e da alta a molto bassa carica virale (C_t 20-37). I risultati sono riassunti rispettivamente nelle seguenti tabelle.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-30		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	120	0	120
Negativo	3	161	164
Totale	123	161	284

Sensibilità diagnostica: (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Andamento complessivo (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Specificità diagnostica: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% Accuratezza

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-37		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	150	0
Negativo	37	161	198
Totale	187	161	348

Sensibilità diagnostica: (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Andamento complessivo (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Specificità diagnostica: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% Accuratezza

Per mostrare la forte dipendenza della sensibilità diagnostica dalla carica virale, la seguente tabella mostra la sensibilità SARS-CoV-2 per diversi intervalli di valori C_t della PCR di riferimento:

C _t capacità	Sensibilità
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Si prega di notare che i valori di C_t possono variare tra diversi sistemi di PCR alla stessa concentrazione di virus.

Un totale di 190 tamponi nasofaringei di pazienti con sospetta infezione virale da influenza A sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Di questi campioni, 78 sono stati confermati positivi e 112 sono stati confermati negativi da colture cellulari.

I risultati sono riassunti nella seguente tabella:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza A)	Coltura cellulare		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	65	9
Negativo	13	103	116
Totale	78	112	190

Accordo positivo con la coltura cellulare: 83,3% (73,5%-90%)*

Accordo negativo con la coltura cellulare: 92% (85,4% - 95,7%)*

Totale accordo con la coltura cellulare: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% Accuratezza

Un totale di 190 tamponi nasofaringei di pazienti con sospetta infezione virale da influenza B sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Di questi campioni, 85 sono stati confermati positivi e 105 sono stati confermati negativi da colture cellulari.

I risultati sono riassunti nella seguente tabella:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza B)	Coltura cellulare		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	70	6
Negativo	15	99	114
Totale	85	105	190

Accordo positivo con la coltura cellulare: 82,4% (72,9% - 89%)*

Accordo negativo con la coltura cellulare: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Totale accordo con la coltura cellulare: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% Accuratezza

Prestazioni analitiche

Studio di sensibilità analitica (limite di rilevazione)

Il limite di rilevazione del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B è di $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL ed è stato determinato con un controllo SARS-CoV-2 con un titolo virale noto.

Il limite di rilevazione del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B è di 0,4 ng/mL per la nucleoproteina ricombinante SARS-CoV-2.

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

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Embrione di Pollo Dose Infettiva

Sostanze interferenti

Le seguenti sostanze, normalmente presenti nei campioni respiratori o introdotte artificialmente nel tratto respiratorio, sono state valutate secondo le concentrazioni elencate di seguito e non hanno mostrato alcuna interferenza con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B.

Sostanza	Concentrazione	Sostanza	Concentrazione
3 spray nasali OTC	10%	Etere glicerico guaiacolo	20 mg/ml
3 collutori OTC	10%	Mucina	1%
3 Liquidi OTC per il mal di gola	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetammido-fenolo	10 mg/mL	Ossimetazolina	10 mg/mL
Acido Acetilsalicilico	20 mg/ml	Fenilefrina	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/ml	Fenilpropanolamina	20 mg/ml
Clorfeniramina	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/ml
Dexamethasone	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/ml
Destrometorfano	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Diphenhydramine	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylamine succinate	1 mg/mL	Triamcinolone	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

Reattività crociata

I campioni contrassegnati con i seguenti agenti patogeni sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lato sinistro della cassetta di prova): Test COVID-19 Ag):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus del morbillo, *Streptococcus pneumoniae*, virus di Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Lignaggio Victoria, Influenza B Lignaggio Yamagata, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Micobacterium tuberculosis*, virus sinciziale respiratorio, adenovirus, parainfluenza virus tipo 1, 2, 3, metapneumovirus

umano, rinovirus, coxsackievirus tipo A16, norovirus, virus della parotite, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus gruppo C*, *Staphylococcus aureus*.

Non è stata osservata alcuna reattività crociata con i campioni quando è stato testato con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lato sinistro della cassetta del test: Test COVID-19 Ag).

I campioni contrassegnati con i seguenti agenti patogeni sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lato destro della cassetta di prova: Test Influenza A/B):

adenovirus umano B, C; adenovirus tipologia 10, 18; coxsackievirus tipo A9, B5; virus dell'herpes umano di tipo 2, 5; virus herpes simplex di tipo 1; rinovirus umano di tipo 2, 14, 16; virus della parotite; respirovirus murino; Virus respiratorio sinciziale; Virus della Rosolia; SARS-CoV-2, coronavirus umano OC43; echovirus di tipo 2, 3, 6; Virus del morbillo; virus della parainfluenza di tipo 2, 3; virus varicella zoster.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, gruppi A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Precisione

Ripetibilità e riproducibilità

La precisione per SARS-CoV-2 e Influenza A/B è stata stabilita testando 10 repliche di controlli negativi, positivi bassi e positivi alti.

La riproducibilità per la SARS-CoV-2 è stata stabilita testando triplicati di controlli negativi, bassi e alti positivi. I test sono stati eseguiti da 3 operatori utilizzando 3 lotti indipendenti di test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B in 3 siti diversi in 5 giorni separati.

La riproducibilità per l'influenza A/B è stata stabilita testando 10 repliche di controlli negativi, bassi ed alti positivi. I test sono stati eseguiti utilizzando 3 lotti indipendenti di test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B.

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B ha dimostrato una ripetibilità e riproducibilità accettabile. I valori negativi e positivi sono stati identificati correttamente in più del 99% dei casi.

15. Bibliografia

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.

1. Zastosowanie

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B to chromatograficzny test immunologiczny w formacie przepływu bocznego służący do jakościowego wykrywania wirusowego SARS-CoV-2 i antygenów nukleoproteinowych wirusa grypy typu A i typu B w próbkach z ludzkiej nosogardzieli (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 stężenie wirusowych antygenów nukleoproteinowych w przebiegu choroby mogą się wahać i spaść poniżej granicy wykrywalności testu. W razie negatywnych wyników testu, nie można wykluczyć możliwej zaraziwości osób testowanych. Test nie jest automatyzowany i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 ciepłość 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. Szacunkowy 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 przeciwwirusowe 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 to chromatograficzny test immunologiczny w formacie przepływu bocznego służący do jakościowego wykrywania wirusowego SARS-CoV-2 oraz antygenów nukleoproteinowych wirusa grypy typu A i typu B w próbkach z ludzkiej nosogardzieli.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 probówce 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 wyłapywany 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*
- Materiał dodatkowy, dostarczony zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG:

Ze względu na możliwe braki w zaopatrzeniu w dostawach akcesoriów medycznych do testów COVID-19 istnieje możliwość zmiany producenta wymazówek. Dlatego związane wymazówki pochodzą od jednego z poniższych producentów.

a) 20 sterylnych wymazówek, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street

Guilford, Maine 04443-0149 USA (upoważniony reprezentant w UE EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)

b) 20 sterylnych wymazówek, CE0197



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

c) 20 sterylnych wymazówek, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, prowincja Jiangsu
(upoważniony reprezentant w UE WellKang Ltd,
16 Castle St, Dover, CT16 1PW, Wielka Brytania)

d) 20 sterylnych wymazówek, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia,
Italy

e) 20 sterylnych wymazówek, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China
(upoważniony reprezentant w UE Shanghai
International Holding Corp. GmbH (Europe),
Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Germany)

- 20 próbek ekstrakcyjnych wraz z zakraplaczami
- Bufor "Buffer" (ze względu na możliwe wystąpienie niedoboru w dostawach produktów dodatkowych COVID-19, bufor jest dostarczany w 2 butelkach (po 7 mL każda) lub w 1 buteleczce (10 mL). Obie opcje wystarczają na 20 oznaczeń.)*
- 1 stojak na odczynnik
- 1 instrukcja obsługi

* zawiera konserwant azydku sodu: <0,1%

** Bufor zawiera następujący konserwant: azydek sodu: <0,1 mg/mL.

Detergenty zawarte w buforze lizują 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 odczynnik. 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 połknięcia 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 nosogardzieli:

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

Wskazówka:

- Używać wyłącznie wacików z włókien syntetycznych, z trzonkiem z tworzywa sztucznego. Nie należy używać wacików z alginianu wapnia ani wacików z drewnianym trzonkiem, ponieważ mogą one zawierać substancje, które inaktywują niektóre wirusy i uniemożliwiają dalsze badania.

- Próbkę wymazów należy badać natychmiast po pobraniu. Użyć świeżo pobranych próbek, aby uzyskać najlepszą wydajność testu.
- Jeśli próbki wymazu nie zostaną natychmiast zbadane, można je przechowywać w pożywce do transportu wirusa (VTM) bez środków denaturujących, w temperaturze 2-8°C przez 24 godziny po pobraniu.
- Pożywki do transportu wirusów (VTM) bez czynników denaturujących i VTM ze środkami inaktywującymi wirusy, które zostały ocenione za pomocą testu, mogą być używane podczas przechowywania próbki do późniejszego wykrywania antygenu za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B. Aby w jak najmniejszym stopniu wpłynąć na czułość, zaleca się małą objętość VTM (maks. 1 mL). Procedura testowa przy użyciu nośnika transportu wirusowego (VTM) jest dostępna osobno:

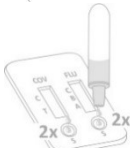
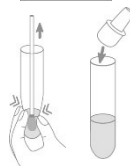
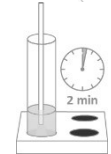
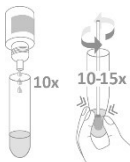
- pod następującym linkiem:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
- na zapytanie pod numerem +49 941 29010-0 lub info@nal-vonminden.com

- Nie należy używać próbek, które są ewidentnie zanieczyszczone krwią, ponieważ może to zakłócać przepływ próbek i prowadzić do nieprawidłowych wyników testu.

9. Przeprowadzenie 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 odczynnik.
2. Delikatnie wymieszać bufor, wstrząsając fiolką bufora.
3. Trzymać butelkę z buforem pionowo i dodać 10 kropli do próbki ekstrakcyjnej, bez dotykania jej krawędzi.
4. Wprowadzić wymazówkę z pobraną próbką do próbki. Obrócić wymazówkę i ścisnąć 10-15 razy, przyciskając ściankę próbki ekstrakcyjnej do wymazówki, aby wyodrębnić antygeny zawarte w wymazówce.
5. Zostawić roztwór na 2 minuty.
6. Wyciągnąć wymazówkę, mocno dociskając ją do ścianki próbki, aby uzyskać jak najwięcej płynu z wymazu. Wymazówkę usunąć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi obchodzenia się z czynnikami zakaźnymi.
7. Wyciągnąć kasetę testową z opakowania foliowego i użyć ją tak szybko, jak to możliwe. Najlepsze wyniki zostają osiągnięte, gdy test przeprowadzony zostaje bezpośrednio po jego otwarciu. Oznaczyć kasetę testową danymi pacjenta lub identyfikacją kontrolną.
8. Kasetę testową położyć na czystą i równą powierzchnię.
9. Umieścić zakraplacz na próbówce ekstrakcyjnej, odwrócić probówkę



i dodać 2 krople wyekstrahowanego roztworu do każdego zagłębienia na próbkę (S) na kasiecie testowej.

10. Włączyć stoper.

11. Poczekać na pojawienie się kolorowej/owych linii. Wynik interpretować dokładnie po 15 minutach. Nie interpretować wyników po upływie więcej jak 15 minut.



15 min

10. Interpretacja wyników

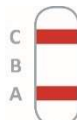
Pozytywny COVID-19 Ag:

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”.



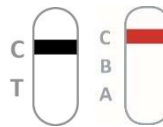
Wskazówka: kombinacja pozytywnych wyników dla różnych parametrów jest możliwa.

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 analizowanych 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 próbek, 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 próbek, 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 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 ludzkiej nosogardzieli. 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 wykazuje jedynie obecność w próbce antygenów nukleoproteinowych wirusowego SARS-CoV-2 i wirusa grypy typu A i B i nie należy ich traktować jako jedynego kryterium diagnozy COVID-19 i grypy A lub B.
- Za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B 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 jamy nosowo-gardłowej 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 ko-inkcji z innymi ciężkimi chorobami układu oddechowego, zaleca się dodatkowe badania na obecność innych patogenów wirusowych i bakteryjnych.

14. Charakterystyka testu

Właściwości kliniczne (próbki ekstrahowane w buforze bez podłoża VTM)

Czułość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B oceniano na próbkach klinicznych SARS-CoV-2, których stan potwierdzono RT-PCR (zakres C_t dodatni: 20-37). Czułość na SARS-CoV-2 obliczono dla zakresu od wysokiego do średniego miana wirusa (C_t 20-30) i od wysokiego do bardzo niskiego miana wirusa (C_t 20-37). Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Test NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-30		
	Pozytywny	Negatywny	Suma
Pozytywny	120	0	120
Negatywny	3	161	164
Suma	123	161	284

Czułość diagnostyczna: (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Ogólna zgodność (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Swoistość diagnostyczna: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% przedział ufności

Test NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-37		
	Pozytywny	Negatywny	Suma
Pozytywny	150	0	150
Negatywny	37	161	198
Suma	187	161	348

Czułość diagnostyczna: (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Ogólna zgodność (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Swoistość diagnostyczna: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% przedział ufności

Aby pokazać silną zależność czułości diagnostycznej od miana wirusa, w poniższej tabeli przedstawiono czułość SARS-CoV-2 dla różnych zakresów wartości C_t referencyjnej PCR:

Zakres C _t	Czułość
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Należy pamiętać, że wartości C_t mogą się różnić w różnych systemach PCR z tym samym stężeniem wirusa.

Testem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B przebadano w sumie 190 próbek wymazu z nosogardzieli pacjentów z podejrzeniem infekcji wirusowej Influenza-A, z których 78 zostało potwierdzonych przez kultury komórkowe jako pozytywne oraz 112 jako negatywne.

Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli:

Test NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B (Influenza A)	Kultura komórkowa		
	Pozytywny	Negatywny	Suma
Pozytywny	65	9	74
Negatywny	13	103	116
Suma	78	112	190

Pozytywna zgodność z kulturą komórkową: 83,3% (73,5% - 90%)*

Negatywna zgodność z kulturą komórkową: 92% (85,4% - 95,7%)*

Całkowita zgodność z kulturą komórkową: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% przedział ufności

Testem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B przebadano w sumie 190 próbek wymazu z nosogardzieli pacjentów z podejrzeniem infekcji wirusowej Influenza-B, z których 85 zostało potwierdzonych przez kultury komórkowe jako pozytywne oraz 105 jako negatywne. Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli:

Test NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B (Influenza B)	Kultura komórkowa		
	Pozytywny	Negatywny	Suma
Pozytywny	70	6	76
Negatywny	15	99	114
Suma	85	105	190

Pozytywna zgodność z kulturą komórkową: 82,4% (72,9% - 89%)*

Negatywna zgodność z kulturą komórkową: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Całkowita zgodność z kulturą komórkową: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% przedział ufności

Właściwości analityczne

Analityczne badanie czułości (granica wykrywalności)

Granica wykrywalności testu NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B wynosi $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL i została określona za pomocą kontroli SARS-CoV-2 ze znanym mianem wirusa.

Granica wykrywalności testu NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B wynosi 0,4 ng/mL dla rekombinowanych nukleoprotein SARS-CoV-2.

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

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/Test*

Grypa B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/Test*

*CEID₅₀: Zakaźna dawka zarodka kurczaka

Substancje interferujące

Następujące substancje, które normalnie są obecne w próbkach dróg oddechowych lub są sztucznie wprowadzane do dróg oddechowych, zostały ocenione w stężeniach podanych poniżej i nie wykazały interferencji z testem NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B.

Substancja	Stężenie	Substancja	Stężenie
3 dostępne bez recepty aerozole do nosa	10%	Guaiacol Glyceril Ether	20 mg/mL
3 dostępne bez recepty płyny do płukania ust	10%	Mucyny	1%
3 dostępne bez recepty krople na ból gardła	10%	Mupirocyna	250 µg/mL
4-acetamidophenol	10 mg/mL	Oksymetazolina	10 mg/mL
Kwas acetylosalicylowy	20 mg/mL	Fenylefryna	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenylpropano loamina	20 mg/mL
Chlorpheniramin	5 mg/mL	Relenza® (Zanamivir)	20 mg/mL
Deksametazon	5 mg/mL	Rymantadyna	500 ng/mL
Dekstrometorfan	10 mg/mL	Tamiflu® (Oseltamivir)	100 mg/mL

Substancja	Stężenie	Substancja	Stężenie
Difenhydramina	5 mg/mL	Tobramycyna	40 mg/mL
Doxylaminsuccinat	1 mg/mL	Triamcynolon	14 mg/mL
Flunizolid	3 mg/mL		

Reakcje krzyżowe

Do próbek dodano następujące patogeny i badano testem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lewa strona kasety testowej: test COVID-19 Ag):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, wirus odry, *Streptococcus pneumoniae*, wirus Epsteina-Barr, *Bordetella parapertussis*, grypa A (H1N1) pdm09, Influenza A (H3N2), Influenza A (H5N1), Influenza A (H7N9), Influenza A (H7N7), Influenza B Victoria lineage, Influenza B Yamagata lineage, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, wirus RSV, Adenowirus, wirus paragrypy typ 1, 2, 3, ludzki metapneumowirus, rinowirus, Coxsackievirus typ A16, norowirus, wirus świnki, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* grupa C, *Staphylococcus aureus*.

Podczas badania testem NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B (lewa strona kasety testowej: test COVID-19 Ag) nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej z próbkami.

Do próbek dodano następujące patogeny i badano przy użyciu testu NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B (prawa strona kasety testowej: test Influenza A/B) :

Ludzki Adenowirus B, C; Adenowirus typ 10, 18; Wirus Coxsackie typ A9, B5; ludzki herpeswirus typu 2,5; Herpes - simplex - wirus typ 1; ludzki rinowirus typ 2, 14, 16; Wirus świnki; Mysi Respirowirus; Wirus syncytialny układu oddechowego człowieka ; Wirus Rubella; SARS-CoV-2, ludzki koronawirus OC43; Echowirus typ 2, 3, 6; Wirus odry; Wirus parainfluenzy typ 1, 2, 3; Wirus ospy wietrznej i półpaśca.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, grupy A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Precyzyjność

Powtarzalność i odtwarzalność

Precyzja dla SARS-CoV-2 i grypy A/B została określona przez przetestowanie 10 powtórzeń kontroli negatywnej, słabej i silnie pozytywnej.

Powtarzalność dla SARS-CoV-2 została określona przez przetestowanie trzech powtórzeń kontroli negatywnych, słabo i silnie pozytywnych. Testy zostały przeprowadzone w 5 różnych dniach przez 3 użytkowników z 3 niezależnymi seriami testu NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B w 3 różnych lokalizacjach.

Powtarzalność grypy A/B określono, testując 10 powtórzeń kontroli negatywnej, słabej i silnie pozytywnej. Testy przeprowadzono z 3 niezależnymi partiami testu NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B wykazał akceptowalną powtarzalność i odtwarzalność. Wartości ujemne i dodatnie zostały poprawnie zidentyfikowane 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. 0, 2020-11-10 AM

1. Uso Previsto

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B é um imunoensaio 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 nasofaríngeas (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 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 é um imunoensaio 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 nasofaríngeas.

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B contém duas tiras de teste internas [lado esquerdo do teste cassette: teste COVID-19 Ag; lado direito do teste cassette: 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 cassette. 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 cassette NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B*
- 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. Portanto, as zaragatoas fornecidas são de um dos fabricantes listados abaixo.

a) 20 zaragatoas estéreis, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street

Guilford, Maine 04443-0149 EUA (representante autorizado da UE EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)

b) 20 zaragatoas estéreis, CE0197



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

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

c) 20 zaragatoas estéreis, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(representante autorizado da UE WellKang Ltd,
16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 zaragatoas estéreis, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia,
Italy

e) 20 zaragatoas estéreis, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China (representante autorizado da UE Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe), Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Germany)

- 20 tubos de extracção incluindo tampas conta-gotas
- Tampão 'Buffer' (Devido à possível escassez de acessórios relacionados com produtos médicos de COVID-19, o tampão é fornecido em 2 garrafas (7 mL cada) ou 1 garrafa (10 mL). Ambas as opções são suficientes para 20 determinações.)*
- 1 suporte de reagente
- 1 folheto informativo

*Contendo o conservante azida de sódio: <0,1%

**Tampão contendo os seguintes conservantes: azida de sódio: <0,1 mg/mL

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 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 roda. 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 fluido da primeira recolhida.

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 inactivam alguns vírus e inibem testes posteriores.

- As amostras do esfregaço devem ser testadas imediatamente após a recolha. Use amostras acabadas de recolher para obter o melhor desempenho do teste.
- Se não forem testadas imediatamente, as amostras do esfregaço podem ser armazenadas em meio de transporte viral (VTM) sem agentes desnaturantes a 2-8°C por 24 horas após a recolha.
- Os meios de transporte viral (VTM) sem agentes desnaturantes, bem como VTM contendo agentes inactivadores de vírus e avaliados com o teste, podem ser usados durante o armazenamento da amostra para a detecção de antígenos subsequentemente usando o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Para influenciar o mínimo possível a sensibilidade, um baixo volume de VTM (máx. 1 mL). O procedimento de teste ao usar meio de transporte viral (VTM) está disponível separadamente:

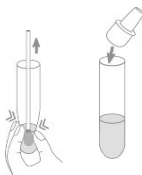
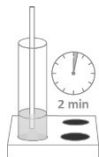
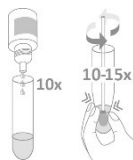
- no seguinte link:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
- por pedido em +49 941 29010-0 ou
info@nal-vonminden.com

- Não use amostras que estejam obviamente contaminadas com sangue, pois isso pode interferir no fluxo das amostras e levar a resultados de teste imprecisos.

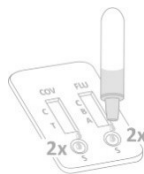
9. Procedimento de Teste

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 etiquetado com a identificação do paciente ou controlo na área designada do suporte do reagente.
2. Misture suavemente o tampão agitando cuidadosamente o frasco.
3. Segurando o frasco de tampão verticalmente sem tocar na borda do tubo, adicione 10 gotas ao tubo de extracção.
4. Insira a zaragatoa com a amostra recolhida no tubo. Rode a zaragatoa e aperte-a 10-15 vezes, comprimindo a parede do tubo de extracção contra a zaragatoa para extrair os antígenos contidos na zaragatoa.
5. Deixe a solução repousar por 2 minutos.
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 directrizes para o manuseamento de agentes infecciosos.
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.



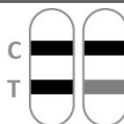
8. Coloque o teste cassette numa superfície limpa e nivelada.
9. Coloque uma tampa conta-gotas no tubo de extracção, inverta o tubo e transfira 2 gotas da solução extraída para o poço da amostra (S) do teste cassette.
10. Inicie o temporizador.
11. Espere pelo aparecimento da(s) linha(s) colorida(s). Leia o resultado do teste após exactamente 15 minutos. Não interprete o resultado após mais de 15 minutos.



10. Interpretação de resultados

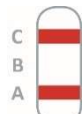
Positivo para COVID-19 Ag:

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'.

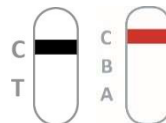


Nota: É possível uma combinação de resultados positivos para vários parâmetros.

Nota: A intensidade da cor na região da linha de teste 'T', 'A' ou 'B' pode variar dependendo da concentração de antígenos 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'.



Invlálido

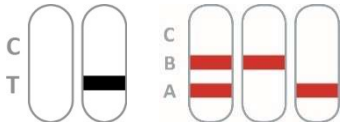
A linha de controlo 'C' não aparece. Os resultados de qualquer teste que não produziu uma linha de controlo no tempo de leitura especificado devem ser descartados. Reveja o procedimento e repita o teste com um novo teste cassette. Se o problema persistir, interrompa imediatamente o uso do kit de teste 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 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 nasofaríngeas 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 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.
- As seções '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 epítipo 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 nasofaríngeo 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 (espécimes extraídos em tampão sem VTM)

Sensibilidade e especificidade diagnóstica

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B foi avaliado com amostras clínicas cujo status foi confirmado por RT-PCR (intervalo positivo de C_i: 20-37). A sensibilidade para SARS-CoV-2 foi calculada para o intervalo de carga viral alta a média (C_i 20-30) e carga viral alta a muito baixa (C_i 20-37). Os resultados são apresentados nas tabelas a seguir.

Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _i 20-30		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	120	0	120
Negativo	3	161	164
Total	123	161	284

Sensibilidade de diagnóstico (C_i 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Concordância geral (C_i 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Especificidade de diagnóstico: >99,9% (97,7% - 100%)*

*Intervalo de confiança de 95%

Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-37			
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	150	0	150
	Negativo	37	161	198
Total	187	161	348	

Sensibilidade de diagnóstico (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Concordância geral (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Especificidade de diagnóstico: >99,9% (97,7% - 100%)*

*Intervalo de confiança de 95%

A fim de mostrar a forte dependência da sensibilidade de diagnóstico na carga viral, a tabela a seguir demonstra a sensibilidade de SARS-CoV-2 para diferentes intervalos de valores de C_t do PCR de referência:

Intervalo C _t	Sensibilidade
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Observe que os valores de C_t podem variar entre diferentes sistemas de PCR na mesma concentração de vírus.

Um total de 190 esfregaços nasofaríngeos de pacientes com suspeita de infecção viral por influenza A foram testados usando o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Destas amostras, 78 foram confirmadas como positivas e 112 foram confirmadas como negativas por cultura de células.

Os resultados são apresentados na seguinte tabela:

Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza A)	Cultura de células			
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	65	9	74
	Negativo	13	103	116
Total	78	112	190	

Concordância positiva com cultura de células: 83,3% (73,5% - 90%)*

Concordância negativa com cultura de células: 92% (85,4% - 95,7%)*

Concordância total com cultura de células: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*Intervalo de confiança de 95%

Um total de 190 esfregaços nasofaríngeos de pacientes com suspeita de infecção viral por influenza B foram testados usando o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B. Destas amostras, 85 foram confirmadas como positivas e 105 foram confirmadas como negativas por cultura de células.

Os resultados são apresentados na seguinte tabela:

Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (Influenza B)	Cultura de células			
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	70	6	76
	Negativo	15	99	114
Total	85	105	190	

Concordância positiva com cultura de células: 82,4% (72,9% - 89%)*

Concordância negativa com cultura de células: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Concordância total com cultura de células: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*Intervalo de confiança de 95%

Desempenho analítico

Estudo de sensibilidade analítica (limite de detecção)

O limite de detecção do teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B é $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL e foi determinado com um controle SARS-CoV-2 com um teor de vírus conhecido.

O limite de detecção do Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B é 0,4 ng/mL para a nucleoproteína de SARS-CoV-2 recombinante.

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

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/teste*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/teste*

*CEID₅₀: Dose infecciosa de embrião de galinha

Substâncias de interferência

As seguintes substâncias, normalmente presentes em amostras respiratórias ou introduzidas artificialmente no tracto respiratório, foram avaliadas nas concentrações listadas abaixo e não apresentaram interferência com o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B.

Substância	Concentração	Substância	Concentração
3 sprays nasais de venda livre	10%	Êter Gliceril Guaiacol	20 mg/mL
3 elixires bucais de venda livre	10%	Mucina	1%
3 pastilhas para a garganta de venda livre	10%	Mupirocina	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oximetazolina	10 mg/mL
Ácido acetilsalicílico	20 mg/mL	Fenilefrina	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenilpropanolamina	20 mg/mL
Clorfeniramina	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametasona	5 mg/mL	Rimantadina	500 ng/mL
Dextrometorfano	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenidramina	5 mg/mL	Tobramicina	40 mg/mL
Succinato de doxilamina	1 mg/mL	Triancinolona	14 mg/mL
Flunisolida	3 mg/mL		

Reactividade cruzada

Amostras contaminadas com os seguintes patógenos foram testadas usando o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lado esquerdo do teste cassete: teste COVID-19 Ag):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, vírus do sarampo, *Streptococcus pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B da linhagem Victoria, influenza B da linhagem Yamagata, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, vírus sincicial respiratório, adenovírus, vírus parainfluenza tipo 1, 2, 3, metapneumovírus humano, rinovírus, vírus de Cocksackie tipo A16, norovírus, vírus da parotidite infecciosa, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* do grupo C, *Staphylococcus aureus*.

Nenhuma reactividade cruzada com as amostras foi observada quando testadas usando o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lado esquerdo do teste cassete: teste COVID-19 Ag).

Amostras contaminadas com os seguintes patógenos foram testadas usando o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (lado direito do teste cassete: teste Influenza A/B):

Adenovírus humano B, C; adenovírus tipo 10, 18; vírus de Cocksackie tipo A9, B5; herpesvírus humano tipo 2, 5; vírus do herpes simples tipo 1; rinovírus humano tipo 2, 14, 16; vírus da parotidite infecciosa; vírus da parainfluenza murina tipo 1; vírus sincicial respiratório; Vírus da rubéola; SARS-CoV-2, coronavírus humano OC43; echovírus tipo 2, 3, 6; vírus do sarampo; vírus parainfluenza tipo 2, 3; vírus varicela-zoster.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, grupos A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Precisão

Repetibilidade e Reprodutibilidade

A precisão para SARS-CoV-2 e Influenza A/B foi estabelecida testando 10 replicados de controlos negativos, positivos baixos e positivos altos.

A reprodutibilidade do SARS-CoV-2 foi estabelecida testando triplicados de controlos negativos, positivos baixos e altos. O teste foi realizado por 3 operadores usando 3 lotes de teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B independentes em 3 locais diferentes em 5 dias separados.

A reprodutibilidade para Influenza A/B foi estabelecida testando 10 réplicas de controlos negativos, positivos baixos e altos. O teste foi realizado usando 3 lotes de teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B independentes.

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

15. Referências

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. 0, 2020-11-10 JC

1. Účel použití

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (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 nazofaryngeálních 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 kombinace 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 (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. Některé 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 influenzy A odlišují variabilitou antigenů povrchových glykoproteinů (hemaglutinin 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 neúčinnější, 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 (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 nazofaryngeálních vzorcích.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (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, naváží 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 nanášené na oblast pro nanášení vzorku na testovací kazetě. Směs dále putuje membránou chromograficky 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. Přebytké 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 nanášení dostatečného množství vzorku a že došlo k dostatečnému zvlhčení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka) testovacích kazet*
- Další dodávaný materiál v souladu s 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, CE0086
 -  Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (zplnomocněný zástupce pro EU EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
 - b) 20 sterilních tampónů, CE0197
 -  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,

Jiangsu 225109 China (zplnomocněný zástupce pro EU Lins Servis & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

c) 20 sterilních tampónů, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(zplnomocněný zástupce pro EU WellKang Ltd, 16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 sterilních tampónů, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

e) 20 sterilních tampónů, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiuyan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou, Zhejiang, People's Republic of China (zplnomocněný zástupce pro EU Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe), Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Germany)

- 20 extrakčních zkumavek vč. špiček
- Pufr „Buffer“ (Vzhledem k možnému nedostatku dodávek zdravotnických produktů souvisejících s COVID-19, je pufr dodáván buď ve 2 lahvičkách (každá 7 mL) nebo v 1 lahvičce (10 mL). Obě možnosti jsou dostačující pro 20 provedení.)*
- 1 držák na čidla
- 1 návod k použití

*Obsahují konzervační látku azid sodný: <0,1%

**Pufr obsahuje následující konzervanty: azid sodný: <0,1 mg/mL

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 čidel může vést k nesprávným výsledkům.

7. Varování a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte 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.
- Nenanášíte 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 neměchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nepoužívejte pufr, pokud je zbarvený nebo zakalený. Zbarvení nebo zakalení může být známkou mikrobiální kontaminace.
- Nejezte, nepijte ani nekurte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během odběru, přípravy a testování vzorku použijte vhodné osobní ochranné prostředky, jako je např. obličejová maska, ochranný plášť, rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potenciaálně 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 potenciaálně 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

Nazofaryngeální vzorky:

- Zaveďte tampón do nosní díry paralelně s patrem (ne směrem nahoru), dokud nenarazíte na odpor nebo dokud není vzdálenost stejná jako vzdálenost od ucha k nosní dírce 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 odebírat z obou nosních dírek pomocí stejného tampónu, ale není nutné odebírat vzorky z obou stran, pokud je špička tampónu dostatečně nasycena tekutinou z prvního odběru.

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 nejsou výtěry okamžitě testovány, mohou být po odběru uchovávány ve virových transportních médiích (VTM) bez denaturačních činidel při 2-8°C po dobu 24 hodin.
- Virová transportní média (VTM) bez denaturačních činidel, jakož i VTM obsahující činidla deaktivující viry, která byla vyhodnocena pomocí testu, lze použít během skladování vzorků po následnou detekci antigenu pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza (virová čipka) A/B. Aby se co nejméně ovlivnila senzitivita, doporučuje se nízký objem

VTM (max. 1 mL). Provedení testu při použití virových transportních médií (VTM) je k dispozici samostatně:

- pod následujícím odkazem: <https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - na vyžádání na tel. 800 143 685 nebo na czech@nal-vonminden.com
- 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).

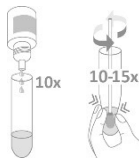
1. Umístíte čistou extrakční zkumavku označenou identifikací pacienta nebo kontroly na určené místo v držáku na čínidla.

2. Lehce promíchejte pufr opatrným otočením lahvičky.

3. Držte lahvičku s pufrem svisle a aniž byste se dotkli okraje zkumavky, přidejte 10 kapek do extrakční zkumavky.

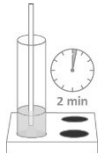


4. Vložte tampón s odebraným vzorkem do zkumavky. Otáčejte tampónem a vymáčkněte jej 10-15krát tak, že přitlačíte stěny extrakční zkumavky proti tampónu, aby se extrahovaly antigeny obsažené v tampónu.

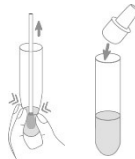


5. Nechte roztok stát po dobu 2 minut.

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

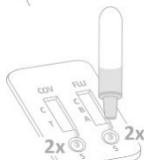


7. Testovací kazetu vyjměte ze zapečetěné fólie a použijte ji co nejdříve. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete okamžitě po otevření zapečetěné fólie. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.



8. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.

9. Nasadte na zkumavku špičku, obraťte ji a přeneste 2 kapky extrahovaného roztoku do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.



10. Spusťte stopky.

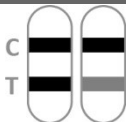
11. Vyčkejte, dokud se nezobrazí barevná/barevné linie. Výsledek odečtěte přesně po 15 minutách. Po více než 15 minutách již výsledek neodečtějte.



10. Vyhodnocení výsledků

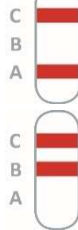
Pozitivní na COVID-19 Ag:

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



Pozitivní 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“.



Pozitivní 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“.

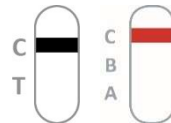


Poznámka: Je možná kombinace pozitivních výsledků pro různé parametry.

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.

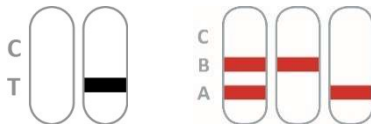
Negativní:

Barevná linie se vytvoří 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.



Neodstředěné 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 (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 nazofaryngeálních 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 (viróvá 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 viróvé 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 (viróvá chřipka).
- Při testování je třeba pečlivě dodržovat oddíly „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 aminokyseliny 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

Viróvé 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 nazofaryngeálních 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 nejrozšířenějších 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 dodatečné testování na další viróvé a bakteriální infekční patogeny.

14. Výkonnostní charakteristiky

Klinická výkonnost (vzorky extrahované v pufru bez VTM)

Diagnostická senzitivita a specifita

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (viróvá chřipka) byl vyhodnocen za použití klinických vzorků, jejichž stav byl potvrzen za použití metody RT-PCR (rozsah C_t pozitivní: 20-37). Senzitivita pro SARS-CoV-2 byla vypočtena pro rozsah od vysoké po střední virovou zátěž (C_t 20-30) a od vysoké po velmi nízkou virovou zátěž (C_t 20-37).

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)		RT-PCR, C _t 20-30		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	Pozitivní	120	0	120
	Negativní	3	161	164
	Celkem	123	161	284

Diagnostická senzitivita (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Celková shoda (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostická specifita: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% interval spolehlivosti

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)		RT-PCR, C _t 20-37		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (COVID-19 Ag)	Pozitivní	150	0	150
	Negativní	37	161	198
	Celkem	187	161	348

Diagnostická senzitivita (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Celková shoda (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostická specifita: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% interval spolehlivosti

Za účelem prokázání silné závislosti diagnostické senzitivity na virové zátěži ukazuje následující tabulka senzitivitu SARS-CoV-2 pro různé rozsahy hodnot C_t referenční PCR:

Rozsah C _t	Senzitivita
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Berte prosím ohled na to, že hodnoty C_t se mohou lišit mezi různými systémy PCR při stejné koncentraci viru.

Bylo testováno celkem 190 nazofaryngeálních výtěrů od pacientů s podezřením na virovou infekci chřipky A pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (viróvá chřipka). Z těchto vzorků bylo 78 potvrzeno jako pozitivní a 112 bylo potvrzeno jako negativní prostřednictvím buněčné kultury.

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (influenza A)	Buněčná kultura		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	65	9
Negativní	13	103	116
Celkem	78	112	190

Pozitivní shoda s buněčnou kulturou: 83,3% (73,5%-90%)*

Negativní shoda s buněčnou kulturou: 92% (85,4% - 95,7%)*

Celková shoda s buněčnou kulturou: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% interval spolehlivosti

Bylo testováno celkem 190 nazofaryngeálních výtěrů od pacientů s podezřením na virovou infekci chřipky B pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka). Z těchto vzorků bylo 85 potvrzeno jako pozitivní a 105 bylo potvrzeno jako negativní prostřednictvím buněčné kultury.

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (influenza B)	Buněčná kultura		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	70	6
Negativní	15	99	114
Celkem	85	105	190

Pozitivní shoda s buněčnou kulturou: 82,4% (72,9% - 89%)*

Negativní shoda s buněčnou kulturou: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Celková shoda s buněčnou kulturou: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% interval spolehlivosti

Analytická výkonnost

Studie analytické senzitivity (hranice detekce)

Hranice detekce testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka) je $2 \times 10^{2,4}$ TCID₅₀/mL a byla stanovena pomocí kontroly SARS-CoV-2 se známým titrem viru.

Hranice detekce testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka) je 0,4 ng/mL pro rekombinantní nukleoprotein SARS-CoV-2.

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

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: infekční dávka pro kuřecí embrya

Interferující látky

Následující látky, které jsou běžně přítomné v respiračních vzorcích nebo jsou uměle zaneseny do dýchacích cest, byly vyhodnoceny v níže uvedených koncentracích a nevykázaly žádnou interferenci s testem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka).

Látka	Koncentrace	Látka	Koncentrace
3 OTC nosní spreje	10%	Guaiacol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC ústní vody	10%	Muciny	1%
3 OTC kapky do krku	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oxymetazolin	10 mg/mL

Látka	Koncentrace	Látka	Koncentrace
Kyselina acetylsalicylová	20 mg/mL	Fenylefrin	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenylpropanolamin	20 mg/mL
Chlorfeniramin	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametazon	5 mg/mL	Rimantadin	500 ng/mL
Dextrometorfan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylamin sukcinát	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Křížová reaktivita

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

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus spalniček, *Streptococcus pneumoniae*, virus Epstein-Barrové, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Victoria lineage, Influenza B Yamagata lineage, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respirační syncytiální virus, Adenovirus, virus parainfluenzy typ 1, 2, 3, lidský metapneumovirus, Rhinovirus, Coxsackie virus typ A16, Norovirus, virus příušnic, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* skupina C, *Staphylococcus aureus*.

Při testování pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka) nebyla zjištěna žádná křížová reaktivita se vzorky (levá strana testovací kazety: test COVID-19 Ag).

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

Lidský adenovirus B, C; adenovirus typ 10, 18; Coxsackie virus typ A9, B5; lidský herpesvirus typ 2, 5; herpes simplex virus typ 1; lidský rhinovirus typ 2, 14, 16; virus příušnic; Sendai virus; respirační syncytiální virus; virus zarděnek; SARS-CoV-2, lidský koronavirus OC43; echovirus typ 2, 3, 6; virus spalniček; virus parainfluenzy typ 2, 3; virus varicella-zoster.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria*

subflava, Nocardia asteroides, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Serratia liquefaciens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus skupina A, B, C, F, G, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Yersinia enterocolitica.

Přesnost

Opakovatelnost a reprodukovatelnost

Přesnost pro SARS-CoV-2 a virovou chřipku A/B byla stanovena testováním 10 replikátů negativních, slabě pozitivních a silně pozitivních kontrol.

Reprodukovatelnost pro SARS-CoV-2 byla stanovena testováním triplikátů negativních, slabě a silně pozitivních kontrol. Testování bylo provedeno 3 uživateli za použití 3 nezávislých šarží testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka) na 3 různých místech po dobu 5 samostatných dnů.

Reprodukovatelnost pro virovou chřipku A/B byla stanovena testováním 10 replikátů negativních, slabě a silně pozitivních kontrol. Testování bylo provedeno pomocí 3 nezávislých šarží testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B (virová chřipka).

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

15. Reference

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, TrendsMicrobiol 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. 0, 2020-11-10 MP

1. Käyttötarkoituks

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test on lateraali-virtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys SARS-CoV-2:n sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien samanaikaiseen kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenänielunäytteistä (katso osio 12 "Rajotukset"). 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 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 kehittyy hengitysvaikeuksia. Iäkkäät 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 antigeenimuuntelun perusteella (hemagglutiniini ja neuraminidaasi). Influenssa A -virusta esiintyy eniten ja se liitetään kaikista vakavimpiin epidemiioihin. Influenssa voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita, kuten keuhkoputkentulehdusta tai keuhkokuumetta, erityisesti lapsilla, iäkkäillä tai kroonisesta keuhkosairaudesta kärsivillä. Kuitenkin yleisimmin lievänä esiintyvä virusinfektio tarttuu hengityseritteiden välityksellä (niistäminen tai yskiminen). On olemassa monia muita virusinfektioita, joiden oireet muukalvat 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 Test on lateraali-virtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys SARS-CoV-2:n sekä Influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenänielunäytteistä.

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

Anti-SARS-CoV-2 vasta-aineet ovat immobilisoituina membraanin testiliinan alueella "T". Anti-influenssa A- ja B-vasta-aineet ovat immobilisoituina membraanin testiliinan alueilla "A" ja "B". Näyte viedään puskuriliustasta sisältävään uuttoputkeen SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien vapauttamiseksi. Testausmenettelyä 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 kapillaarireaktion ansioista 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". Väriivivan läsnäolo testiliinan alueilla "T" ja/tai "A" ja/tai "B" osoittaa positiivisen tuloksen. Väriivivan puuttuminen testiliinan alueilla "T" ja/tai "A" ja/tai "B" osoittaa negatiivisen tuloksen.

Väriivivan muodostuminen kontrolliliinan alueelle "C" toimii testin sisääänrakennettuna kontrollina, osoittaen, että näyttemäärä on lisätty ja riittävä membraanille imeytyminen on tapahtunut.

4. Reagenssit ja mukana toimitetut materiaalit

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testikasettia*
- Toimitetut lisämateriaalit 93/42/EY-direktiivin mukaisesti: Mahdollisesta COVID-19:ään liittyvästä lääkintätarvikkeesta joutuessa näytetekijän valmistaja voi vaihtua. Näin ollen toimitetut näytetekit tulevat yhdeltä alla mainitulta valmistajalta.

a) 20 steriiliä näytetekikettä, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (Valtuutettu EU-edustaja EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)

b) 20 steriiliä näytetekikettä, CE0197



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

c) 20 steriiliä näytetikkaa, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(Valtuutettu EU-edustaja WellKang Ltd, 16 Castle
St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 steriiliä näytetikkaa, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia,
Italy

e) 20 steriiliä näytetikkaa, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China (Valtuutettu
EU-edustaja Shanghai International Holding Corp.
GmbH (Europe), Eiffelstraße 80, 20537 Hamburg,
Germany)

- 20 uuttoputkea sis. tippakorkit
- Puskuriliuos "Buffer" (Mahdollisesta COVID-19:ään liittävistä lääkintätarvikkeista johtuen puskuriliuos toimitetaan joko 2 pullossa (7 mL kussakin) tai 1 pullossa (10 mL). Molemmat vaihtoehdot riittävät 20 määritystä varten.)*
- 1 reagenssipidike
- 1 pakkausseleste

*sisältää natriumatsidi-säilöntäaineen: <0,1%

**Puskuriliuos sisältää seuraavat säilöntäaineet:
natriumatsidi: <0,1 mg/mL

Puskuriliuoksen sisältämät detergentit hajottavat ja neutraloivat virusta.

Varoitusmerkintöjä ei vaadita CLP-asetuksen mukaisesti: (EY) N° 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 sinetöidyissä foliopakkauksissaan käyttöön saakka. Älä pakasta testipakkausta. Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Testipakkauksen komponentit tulee suojata kontaminaatiolta. Älä käytä testipakkauksen komponentteja, mikäli huomaat merkkejä mikrobikontaminaatiosta tai saostumisesta. Annostelutarvikkeiden, säilytysastoiden tai reagenssin biologinen kontaminoituminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

7. Varoitukset ja varoimet

- 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 suojavausteita, kuten kasvosuojaa, suoja-asua, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja näytteiden keräämisen, valmistelun ja testauksen aikana.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia vaurioita koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määryksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Näytteiden jatkokäsittelyn ja potilaan hoidollisten toimenpiteiden tulee noudattaa paikallisia säädöksiä 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 noudattaen asianmukaisia turvatoimia (esim. älä niele tai hengitä).
- Lämpötilavaihtelut voivat vaikuttaa haitallisesti testituloksiin.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

8. Näytteenotto ja valmistelu

Nenänielunäyte:

- Työnä näytetikku sieraimen kitaleen kanssa yhdensuuntaisesti (ei ylöspäin), kunnes tunnet vastuksen tai kunnes syvyys vastaa etäisyyttä potilaan korvasta sieraimen, osoittaen kontaktin nenänielun kanssa.
- Hankaa ja pyöritä tikkaa 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 kyllästynyt nesteellä ensimmäisen näytteenkeräyksen jälkeen.

Huomautus:

- Käytä ainoastaan näytetikkuja, joissa on synteettinen kuitukärki ja muovinen varsi. Älä käytä kalsium-alginaattitikuja 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 suoriteta heti, tikkunäytteet voidaan säilyttää viruskultetusnesteessä (VTM), jossa ei ole denaturoivia aineita 2-8°C lämpötilassa 24 tunnin ajan näytteenkeräyksen jälkeen.
- Viruskultetusnesteestä (VTM), jossa ei ole denaturoivia aineita, sekä yhdessä testin kanssa arvioitua VTM:ää, joka sisältää virusta inaktivoivia aineita, voidaan käyttää näytteen

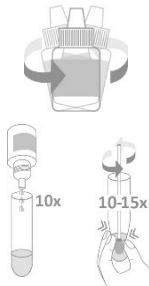
säilytyksen aikana myöhempää antigeenin havaitsemista varten NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testillä. Jotta vaikutus sensitiivisyyteen olisi mahdollisimman vähäinen, pientä VTM-määrää (max. 1 mL) suositellaan. Testausmenettelyn ohje käytettäessä viruskuljetusnestettä (VTM) on saatavilla erikseen:

- seuraavasta linkistä:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
- pyynnöstä +49 941 29010-0 tai
info@nal-vonminden.com
- Älä käytä näytteitä, jotka ovat selvästi kontaminoituneet verellä, sillä tämä voi häiritä näytteen imeytymistä ja johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

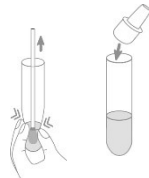
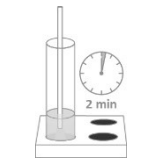
9. Testin suorittaminen

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

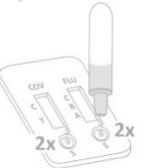
1. Aseta puhdas uuttoputki, johon merkitty potilaan tai kontrollin tiedot, reagenssipidikkeen osoitetulle paikalle.
2. Sekoita puskuriliuos varovasti pyörittämällä pulloa.
3. Annostele 10 pisaraa uuttoputken pitäen puskuriliuospullo pystysuorassa, koskematta putken reunaan.
4. Laita näytettä sisältävä näytetikku uuttoputkeen. Pyörittele näytetikkuja ja panele putken seinämiä 10-15 kertaa sitä vasten, jotta antigeenit vapautuvat näytetikusta.
5. Anna liuoksen seistä 2 minuutin ajan.
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 testikasettin potilaan tai kontrollin tiedot.
8. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle alustalle.
9. Kiinnitä tippakorkki uuttoputkeen, käännä putki ympäri ja annostele 2 pisaraa liuosta testikasetin näyteaukkoon (S).
10. Käynnistä ajastin.



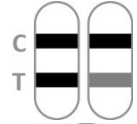
11. Odotä väriiviivojen muodostumista. Lue testitulos tasan 15 minuutin kuluttua. Älä tulkitse tuloksia enää 15 minuutin jälkeen.



10. Tulosten tulkinta

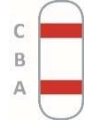
Positiivinen COVID-19 Ag:

Väriiviiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C" ja toinen väriiviiva muodostuu testiliinan alueelle "T".



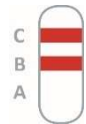
Positiivinen influenssa A-virus:

Väriiviiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C" ja toinen väriiviiva muodostuu testiliinan alueelle "A".



Positiivinen influenssa B-virus:

Väriiviiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C" ja toinen väriiviiva muodostuu testiliinan alueelle "B".

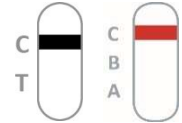


Huomautus: Eri parametrit voivat näyttää positiivisen tuloksen samanaikaisesti.

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

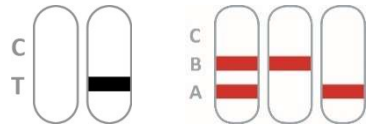
Negatiivinen:

Väriiviiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C". Viivoja ei muodostu testiliinon alueelle "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 suoritustapa tai erääntyneet testit ovat yleisimpiä syitä kontrolliviivan epäonnistumiselle.

11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisääänrakennetun laadunkontrollin:

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

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

12. Rajoitukset

- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test on tarkoitettu ainoastaan ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön. Sitä tulee käyttää ainoastaan SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenänielunäytteistä. SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien kvantitatiivista määrää tai pitoisuuden nousua/laskua ei voida määrittää tällä kvalitatiivisella testillä.
- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test osoittaa ainoastaan SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien läsnäolon näytteessä, eikä sitä tule käyttää ainoana perusteena COVID-19:n ja A- tai B-influenssan diagnosoimisissa.
- Sekä elinkykyiset että elinkyvyttömät virukset voidaan havaita käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testiä.
- Osoiteta "Näytteenotto ja valmistelu" sekä "Testin suorittaminen" tulee seurata tarkasti testaamisen aikana. Ohjeiden noudattamatta jättäminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin, sillä antigeenipitoisuus näytetikussa riippuu suuresti oikeasta testausmenettelystä.
- Kuten kaikkien diagnostisten testien kanssa, kaikki tulokset tulee tulkita ottaen huomioon muut lääkärin saatavilla olevat kliiniset tiedot.
- Viruksen nukleoproteiiniantigeenien pitoisuus voi pudota testin havaitsemisrajan 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.
- Lisätästä terveydenhuollosta vastaavissa yksiköissä vaaditaan tiettyjen influenssa A- ja B-viruksen alatyypien tai kantojen erottamiseksi.
- Monoklonaaliset vasta-aineet eivät välttämättä havaitse tai havaitsevat matalammalla herkkyydellä influenssa A-viruksen antigeenejä, joille on tapahtunut vähäisiä aminohappomuutoksia kohteena olevalla epitopialueella.
- Nenän kautta annetun A-influenssarokotteen 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 herkkyuden 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. Viruspitoisuus nenänielun tikkunäytteissä voi vaihdella taudin edetessä ja voi pudota testin havaitsemisrajan 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 influenssartutunnan (infektioiden lukumäärä riippuu merkittävästi kulloinkin esiintyvistä kannasta). Positiivinen pikatestitulos voi osoittaa influenssa A- ja/tai B-viruksen nukleoproteiiniantigeenien läsnäolon näytemateriaalissa, tarkoittaen akuuttia A- ja/tai B-influenssavirusinfektioita. Koska potilailla voi olla muiden vakavien hengitystiesairauksien koinfektioita, lisätästä muiden tartuttavien virusten tai bakteerien varalta suositellaan.

14. Suoritusominaisuudet

Kliininen suorituskyky (näytteet uutettu puskuriin ilman VTM:ää)

Diagnostinen herkkyys ja tarkkuus

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test arvioitiin käyttäen kliinisiä näytteitä, joiden status oli varmistettu RT-PCR:llä (C_t-alue positiivinen: 20-37). Sensitiivisyys SARS-CoV-2:lle laskettiin alueittain korkeasta kohtalaiseen viruskuorman (C_t 20-30) ja korkeasta hyvin pieneen viruskuorman (C_t 20-37). Tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

		RT-PCR, C _t 20-30		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	Positiivinen	120	0	120
	Negatiivinen	3	161	164
	Yhteensä	123	161	284

Diagnostinen sensitiivisyys (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Kokonaisyhtäpitävyys (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostinen spesifisyys: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% luottamusväli

		RT-PCR, C _t 20-37		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	Positiivinen	150	0	150
	Negatiivinen	37	161	198
	Yhteensä	187	161	348

Diagnostinen sensitiivisyys (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Kokonaisyhtäpitävyys (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostinen spesifisyys: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% luottamusväli

Diagnostisen sensitiivisyyden SARS-CoV-2:lle ja viruskuorman välisen riippuvuuden osoittamiseksi, seuraava taulukko esittää referenssi-PCR:n sensitiivisyyden eri C_t-arvoalueilla:

C _t -alue	Sensitiivisyys
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Huomaa, että C_t-arvot voivat vaihdella eri PCR-järjestelmien välillä samalla viruspitoisuudella.

Yhteensä 190 epäillyissä influenssa A -virusinfektio tapauksissa potilailta kerättyä nenänielutikkunäytettä testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testiä. Näistä näytteistä, 78 varmistettiin positiivisiksi ja 112 varmistettiin negatiivisiksi soluviljelyllä.

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza A)	Soluviljely			
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä	
Positiivinen	65	9	74	
Negatiivinen	13	103	116	
Yhteensä	78	112	190	

Positiivinen yhtäpitävyys soluviljelyn kanssa:

83,3% (73,5%-90%)*

Negatiivinen yhtäpitävyys soluviljelyn kanssa:

92% (85,4% - 95,7%)*

Kokonaisyhtäpitävyys soluviljelyn kanssa:

88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% luottamusväli

Yhteensä 190 epäillyissä influenssa B -virusinfektio tapauksissa potilailta kerättyä nenänielutikkunäytettä testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testiä. Näistä näytteistä, 85 varmistettiin positiivisiksi ja 105 varmistettiin negatiivisiksi soluviljelyllä.

Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa:

NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (Influenza B)	Soluviljely			
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä	
Positiivinen	70	6	76	
Negatiivinen	15	99	114	
Yhteensä	85	105	190	

Positiivinen yhtäpitävyys soluviljelyn kanssa:

82,4% (72,9% - 89%)*

Negatiivinen yhtäpitävyys soluviljelyn kanssa:

94,3% (88,1% - 97,4%)*

Kokonaisyhtäpitävyys soluviljelyn kanssa:

88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% luottamusväli

Analyttinen suorituskyky

Analyttinen sensitiivisyys -tutkimus (havaitsemisraja)

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testin havaitsemisraja on $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL ja se määritettiin korkean virustitterin SARS-CoV-2-kontrollilla.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza Testin havaitsemisraja on 0,4 ng/mL rekombinantille SARS-CoV-2-nukleoproteiinille.

Havaitsemisrajaksi määritetyt pitoisuudet kullekin A/B-influenssakannalle ovat listattu alla:

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Kanan alkion tartuttava annos

Häiritsevät yhdisteet

Seuraavien yhdisteiden, joita on normaalisti läsnä tai keinotekoisesti vietynä hengitysteissä, ei havaittu häiritsevän NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testiä alla listatuilla pitoisuuksilla.

Yhdiste	Pitoisuus	Yhdiste	Pitoisuus
3 OTC nenäsumutetta	10%	Guajakoligly-seryyleetteri	20 mg/mL
3 OTC suuvettä	10%	Musiini	1%
3 OTC kurkkuliusta	10%	Mupirosiini	250 µg/mL
4-asetamidofenoli	10 mg/mL	Oksime-tatsoliini	10 mg/mL
Asetyyliisa-lisyylihappo	20 mg/mL	Fenyyliefriini	10 mg/mL
Salbutamoli	20 mg/mL	Fenyylipropo-noliamiini	20 mg/mL
Kloorifeniramiini	5 mg/mL	Relenza® (tsanamiviiri)	20 mg/mL
Deksametasoni	5 mg/mL	Rimantadiini	500 ng/mL
Dekstrometorfaani	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamiviiri)	100 mg/mL
Difenhydramiini	5 mg/mL	Tobramysiini	40 mg/mL
Doksylamiini-sukkinaatti	1 mg/mL	Triamsinoloni	14 mg/mL
Flunisolidi	3 mg/mL		

Ristireaktiivisuus

Seuraavilla patogeeneillä spiikatut näytteet testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testiä (testikasetin vasen puoli: COVID-19 Ag Test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, tuhkarokkivirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr virus, *Bordetella parapertussis*, influenssa A (H1N1) pdm09, influenssa A (H3N2), influenssa A (H5N1), influenssa A (H7N9), influenssa A (H7N7), influenssa B Victoria-haara, Influenza B Yamagata-haara, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, RS-virus, adenovirus, parainfluenssavirus tyyppi 1, 2, 3, ihminen metapneumovirus, rinovirus, coxsackievirus tyyppi A16, norovirus, sikotautivirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*

pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, ryhmän C *Streptococcus, Staphylococcus aureus*.

Näytteiden kanssa ei havaittu ristireaktiivisuutta testattuna NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testillä. (testikasetin vasen puoli: COVID-19 Ag Test).

Seuraavilla patogeeneillä spikaatut näytteet testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testiä (testikasetin oikea puoli: Influenza A/B Test):

Human adenovirus B, C; adenovirus tyyppi 10, 18; coxsackievirus tyyppi A9, B5; ihmisen herpesvirus tyyppi 2, 5; herpes simplex virus tyyppi 1; ihmisen rinovirus tyyppi 2, 14, 16; sikotautivirus; hiiren respirovirus; RS-virus; Rubellavirus; SARS-CoV-2, ihmisen koronavirus OC43; echovirus tyyppi 2, 3, 6; tuhkarokkivirus; parainfluensavirus tyyppi 2, 3; varicella-zosterivirus.

Acinetobacter calcoaceticus, Bacteroides fragilis, Bordetella pertussis, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Bordetella parapertussis, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Neisseria sicca, Neisseria subflava, Nocardia asteroides, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Serratia liquefaciens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, ryhmän A, B, C, F, G *Streptococcus, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Yersinia enterocolitica*.

Tarkkuus

Toistettavuus ja uusittavuus

Tarkkuus SARS-CoV-2:lle ja influenssa A/B:lle määritettiin testaamalla 10 replikaattia negatiivista, matalaa positiivista ja korkeaa positiivista kontrollia.

Uusittavuus SARS-CoV-2:lle määritettiin testaamalla negatiiviset, matalat positiiviset ja korkeat positiiviset kontrollitriplikaatit. Testaus suoritettiin 3 käyttäjän toimesta käyttäen 3:a eri NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testierää 3:ssa eri sijainnissa 5:nä eri päivänä.

Uusittavuus influenssa A/B:lle määritettiin testaamalla 10 replikaattia negatiivista, matalaa positiivista ja korkeaa positiivista kontrollia. Testaus suoritettiin käyttäen 3:a eri NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testierää.

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

15. Lähteet

- 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).

1. Avsedd användning

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test är en lateral flödeskromatografisk immunanlys för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B i mänskligt nasofaryngealt 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+Influenza A/B-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, nyser eller pratar. Inkubationstiden för COVID-19 har uppskattats vara 1–14 dagar, under den perioden kan personer redan vara smittbärande utan att uppvisa sjukdomssymptom.

Influenza 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). Influenzavirus A är den mest allmänt förekommande och är förknippad med de allvarligaste epidemierna. Influenza 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 laborietester nödvändiga för att skilja det från andra akuta luftvägsinfektioner.

Med en känslighet och specificitet på nästan 100%, är RT-PCR guldstandarden för laborietestning. Som en laboriemetod tillåter det dock inte en omedelbar diagnos och kräver kvalificerad personal och dyr laborietrustning. 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+Influenza A/B-test är en lateral flödeskromatografisk immunanlys för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B i mänskligt nasofaryngealt provmaterial.

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

Anti-SARS-CoV-2-antikroppar är immobiliserade i membranets testlinjeregion (T). Anti-influenzavirus 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 extraherade antigener, om de är närvarande i provet, till anti-SARS-CoV-2-antikroppar och/eller anti-influenzavirus 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-influenzavirus typ A- och B-antikroppar i testlinjeregionerna 'T' respektive 'A' och 'B'. Överflödiga färgade partiklar fångas sedan upp i varje kontrollinjerregion '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 kontrollinjerregionen (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+Influenza A/B testkassetter *
 - Ytterligare tillhandahållet material enligt 93/42/ EEC:
- På grund av eventuella leveransbegränsningar för COVID-19-relaterade medicinska tillbehörprodukter kan tillverkaren av provtagningspinnarna ändras. De medföljande provtagningspinnarna kommer därför från en av de tillverkare som anges nedan.
- a) 20 sterila provtagningspinnar, CE0086
 -  Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (auktoriserad EU-representant EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
 - b) 20 sterila provtagningspinnar, CE0197
 -  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)

c) 20 sterila provtagningspinnar, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(auktoriserad EU-representant WellKang Ltd, 16
Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 sterila provtagningspinnar, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia,
Italy

e) 20 sterila provtagningspinnar, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China (auktoriserad
EU-representant Shanghai International Holding
Corp. GmbH (Europe), Eiffestraße 80, 20537
Hamburg, Germany)

- 20 extraktionstuber inkl. droplock
- Buffert "Buffer" (På grund av eventuella leveransbegränsningar för COVID-19-relaterade medicinska tillbehörspackningar levereras bufferten antingen i 2 flaskor (7 mL vardera) eller i 1 flaska (10 mL). Båda alternativen räcker till 20 bestämningar.)*
- 1 reagenshållare
- 1 bipacksedel

*innehåller konserveringsmedlet natriumazid: <0,1%

**Buffert innehållande följande konserveringsmedel:
natriumazid: <0,1 mg/mL

Rengöringsmedlet som finns i bufferten lyserar och neutraliserar viruset.

Ingen faromärkning 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.
- Åt, 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 testresultatet negativt.
- Använd testmaterial ska kasseras enligt lokala regleringar.

8. Provtagning och Förberedelser

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 insamlingen.

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.
- Svabbsprover bör testas omedelbart efter insamling. Använd nyligen samlade prover för bästa testprestanda.
- Om testning inte sker omedelbart kan svabbsproverna förvaras i viraltransportmedium (VTM) utan denatureringsmedel vid 2-8°C i 24 timmar efter insamling.
- Viraltransportmedium (VTM) utan denatureringsmedel såväl som VTM innehållande virusinaktiverande ämnen som utvärderades med testet, kan användas under provförvaringen för den efterföljande antigenetektningen med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. För att påverka känsligheten så lite som möjligt rekommenderas en

låg volym VTM (max. 1 mL). Testförfarandet vid användning av viraltransportmedium (VTM) finns tillgängligt separat:

- via följande länk:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - på begäran på +49 941 29010-0 eller
info@nal-vonminden.com
- 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 märkt med patient- eller kontrollidentifikation i det angivna området för reagenshållaren.

2. Blanda bufferten försiktigt genom att försiktigt svänga runt flaskan.

3. Håll buffertflaskan vertikalt och utan att röra kanten på röret, tillsätt 10 droppar till extraktionsröret.

4. För ned provtagningspinnen med provet i tuben. Virvla provtagningspinnen och pressa den 10-15 gånger genom att komprimera extraktionsrörets vägg mot provtagningspinnen för att extrahera antigenerna från provtagningspinnen.

5. Låt lösningen stå i 2 minuter.

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

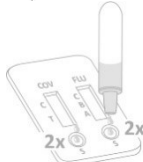
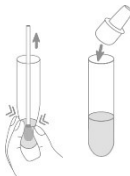
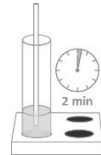
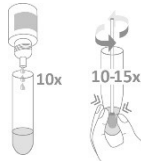
7. Ta bort testkassetten från folieförpackningen och använd den så fort som möjligt. De bästa resultaten kommer att erhållas om testet utförs omedelbart efter öppnandet av foliepåsen. Märk testkassetten med patient- eller kontrollidentifikation.

8. Placera testkassetten på en ren och jämn yta.

9. Fäst ett dropplock på extraktionsröret, invertera röret och överför 2 droppar av den extraherade lösningen till provbrunnen (S) på testkassetten.

10. Starta tidtagaruret.

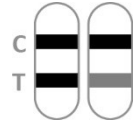
11. Vänta på att de färgade linjerna framträder. Läs testresultatet efter exakt 15 minuter. Tolk inte resultatet efter mer än 15 minuter.



10. Tolkning av resultat

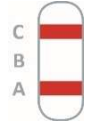
Positivt för COVID-19 Ag:

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'.

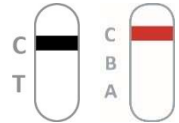


Obs: En kombination av positiva resultat för flera parametrar är möjligt.

Obs: Färgintensiteten i testlinjerregionen 'T', 'A' eller 'B' kan variera beroende på koncentrationen av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener 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.

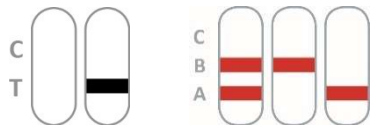
Negativt:

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



Ogiltigt

Kontrolllinjen (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 testkitet 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:

Framträddandet 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+Influenza A/B-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 nasofaryngealt 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+Influenza A/B- 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+Influenza A/B 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 molekyllär 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 detekterat med mindre känslighet influensa A-virusantigener som har genomgått mindre aminosyreförändringar i mælepitopregionen.
- 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 nasofaryngeala 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 ovcinerade 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 provmaterial, vilket tyder på en akut infektion av influensa A och/eller B. Eftersom patienter även kan erhålla andra allvariga andningssjukdomar (s.k. co-infektioner) rekommenderas ytterligare testning för andra virus och bakteriella ämnen.

14. Prestandaegenskaper

Klinisk prestanda (prover extraherade i buffert utan VTM)

Diagnostisk sensitivitet och specificitet

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testet utvärderades med kliniska prover vars status bekräftades med RT-PCR (C_t -intervall positivt: 20-37). Sensitiviteten för SARS-CoV-2 beräknades för intervallet från hög till medium virusbelastning (C_t 20-30) och från hög till mycket låg virusbelastning (C_t 20-37).

Resultaten presenteras i följande tabell:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-30		
	Positiv	Negativ	Totalt
	120	0	120
	3	161	164
Totalt	123	161	284

Diagnostisk sensitivitet (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Översiktlig överenskommelse (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (97,7% - 100%)*

* 95% konfidensintervall

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-37		
	Positiv	Negativ	Totalt
	150	0	150
	37	161	198
Totalt	187	161	348

Diagnostisk sensitivitet (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Översiktlig överenskommelse (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (97,7% - 100%)*

* 95% konfidensintervall

För att visa det starka beroendet av den diagnostiska sensitiviteten på virusbelastningen visar följande tabell SARS-CoV-2-känsligheten för olika C_t -värdeintervall för referens-PCR:

C_t intervall	Sensitivitet
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Observera att C_t -värden kan variera mellan olika PCR-system med samma viruskoncentration.

Totalt 190 nasofaryngeala svabbar från patienter med misstänkt influensa A-virusinfektion testades med NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B Test. Av dessa prover bekräftades 78 som positiva och 112 som negativa genom cellodling.

Resultaten presenteras i följande tabell:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza A)	Cellodling			Totalt
		Positiv	Negativ	
	Positiv	65	9	
Negativ	13	103	116	
Totalt	78	112	190	

Den positiva överensstämmelsen med cellodling: 83,3% (73,5%-90%)*

Den negativa överensstämmelsen med cellodling: 92% (85,4% - 95,7%)*

Den totala överensstämmelsen med cellodling: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

* 95% konfidensintervall

Totalt 190 nasofaryngeala svabbar från patienter med misstänkt influensa B-virusinfektion testades med NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B Test. Av dessa prover bekräftades 85 som positiva och 105 som negativa genom cellodling.

Resultaten presenteras i följande tabell:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza B)	Cellodling:			Totalt
		Positiv	Negativ	
	Positiv	70	6	
Negativ	15	99	114	
Totalt	85	105	190	

Den positiva överensstämmelsen med cellodling: 82,4% (72,9% - 89%)*

Den negativa överensstämmelsen med cellodling: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Den totala överensstämmelsen med cellodling: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

* 95% konfidensintervall

Analytisk prestanda

Analytisk sensitivitetsstudie (detektionsgräns)

Detektionsgränsen för NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testet är $2 \times 10^{2.4}$ TCID₅₀/mL och bestämdes med en SARS-CoV-2-kontroll med en känd virustiter.

Detektionsgränsen för NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testet är 0,4 ng/mL för rekombinant SARS-CoV-2-nukleoprotein.

Koncentrationer bestämda som detektionsgräns för varje testad influensa A/B-stam listas nedan:

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Infektiös dos för kycklingembryo

Interfererande ämnen

Följande ämnen, normalt förekommande i andningsprover eller artificiellt införda i luftvägarna, utvärderades vid de koncentrationer som anges nedan och visade ingen interferens med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testet.

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
3 OTC-näspray	10%	Guaicol glyceryleter	20 mg/mL
3 OTC munvatten	10%	Mucin	1%
3 OTC halsontvätskor	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oximetazolin	10 mg/mL
Acetylsalicylsyra	20 mg/mL	Fenylefrin	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenylpropanolamin	20 mg/mL
Klorfeniramin	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametason	5 mg/mL	Rimantadin	500 ng/mL
Dextromethorphan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylaminsuccinat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Korsreaktioner

Prover spetsade med följande patogener testades med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (vänster sida av testkassetten: COVID-19 Ag Test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mässlingvirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, influensa A (H1N1) pdm09, influensa A (H3N2), influensa A (H5N1), influensa A (H7N9), influensa A (H7N7), influensa B Victoria härstamning, influensa B Yamagata härstamning, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratorisk syncytialvirus, adenovirus, parainfluenza virus typ 1, 2, 3, humant metapneumovirus, rinovirus, coxsackievirus typ A16, norovirus, påssjuevirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* grupp C, *Staphylococcus aureus*.

Ingen korsreaktivitet med proverna observerades vid testning med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (vänster sida av testkassetten: COVID-19 Ag Test).

Prover spetsade med följande patogener testades med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (höger sida av testkassetten: Influenza A/B Test):

Humant adenovirus B, C; adenovirus typ 10, 18; coxsackievirus typ A9, B5; humant herpesvirus typ 2, 5; herpes simplex-virus typ 1; humant rhinovirus typ 2, 14, 16; Påssjuka; Murint respirovirus; respiratoriskt syncytialvirus; Rubellavirus; SARS-CoV-2, humant coronavirus OC43; echovirus typ 2, 3, 6; mässlingvirus; parainfluenzavirus typ 2, 3; varicella zostervirus.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*

oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Neisseria sicca, Neisseria subflava, Nocardia asteroides, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Serratia liquefaciens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, grupp A, B, C, F, G Streptococcus, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Yersinia enterocolitica.

Noggrannhet

Repeterbarhet och reproducerbarhet

Precisionen för SARS-CoV-2 och Influenza A/B fastställdes genom att testa 10 replikat av negativa, lågt positiva och högt positiva kontroller.

Reproducerbarhet för SARS-CoV-2 fastställdes genom att testa triplikat av negativa, lågt och högt positiva kontroller. Testning utfördes av 3 aktörer med användning av 3 oberoende NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testpartier på 3 olika platser under 5 separata dagar.

Reproducerbarhet för Influenza A/B fastställdes genom att testa 10 replikat av negativa, lågt positiva och högt positiva kontroller. Testning utfördes genom användning av 3 oberoende NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testpartier.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-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. 0, 2020-11-10 KS

1. Tilsigtet anvendelse

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er en lateral flow-kromatografisk immunanalyse til samtidig kvalitativ påvisning af SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i humane nasopharyngeale prøver (se afsnit 12 'Begrænsninger'). Denne test er beregnet til brug som hjælp til diagnosticering af infektioner med SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B. Bemærk, at koncentrationen af virale nukleoproteinantigener kan variere i løbet af sygdommen og kan falde til under testens detektionsgrænse. Testpersoners mulige infektiositet kan ikke udelukkes på baggrund af negative testresultater. Testproceduren er ikke automatiseret og kræver ingen særlig træning eller kvalifikation. NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er kun beregnet til professionel brug.

2. Introduktion og klinisk betydning

COVID-19 (Corona Virus Disease) er den infektiøse sygdom forårsaget af den nyligt opdagede coronavirus SARS-CoV-2. De mest almindelige symptomer på COVID-19 er feber, tør hoste, træthed, sputumproduktion, åndenød, ondt i halsen og hovedpine. Nogle patienter kan have myalgi, kulderystelser, kvalme, næsestop og diarré. Disse symptomer begynder gradvist og er milde i de fleste tilfælde. Nogle mennesker bliver smittet, men udvikler ikke symptomer og føler sig ikke dårlige. De fleste mennesker (ca. 80%) kommer sig efter sygdommen uden særlig behandling. Cirka hver sjette person, der bliver smittet med COVID-19, bliver alvorligt syg og får vejrtrækningsbesvær. Ældre mennesker og dem med allerede eksisterende tilstande, såsom forhøjet blodtryk, hjerteproblemer eller diabetes, er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlig sygdom.

COVID-19 overføres via åndedrætsdråber, der udåndes af inficerede mennesker via hoste, nysen eller tale. De fleste estimater af inkubationsperioden for COVID-19 spænder fra 1 til 14 dage, hvor folk måske allerede er smitsomme uden at vise sygdomssymptomer.

Influenza er en meget smitsom virusinfektion i de øvre luftveje, der er kendetegnet ved antigenvariabilitet, sæsonbestemthed og indvirkning på befolkningen generelt. Af de to hovedtyper (A og B) af influenzavirus er influenza A-undertyper differentieret af antigenvariabiliteten af overfladeglycoproteiner (hæmagglutinin og neuraminidase). Influenza A-virus er den mest udbredte og er forbundet med de mest alvorlige epidemier. Influenza kan forårsage alvorlige komplikationer såsom bronkitis eller lungebetændelse, især hos børn, ældre eller personer med kroniske luftvejs sygdomme. Imidlertid forekommer det oftest som en mild viral infektion, der overføres ved luftvejssekretioner gennem nysen eller hosten. Der er mange andre virusinfektioner, der kan efterligne influenzasympptomer, hvilket gør laboratorietests nødvendige for at skelne den fra andre akutte luftvejsinfektioner.

Med en følsomhed og specificitet på næsten 100% er RT-PCR guldstandarden for laboratoriediagnostik. Som laboratoriemetode tillader det imidlertid ikke øjeblikkelig diagnose og kræver kvalificeret personale og dyrt laboratorieudstyr. Antivirale influenza lægemidler, som har været tilgængelige siden slutningen af 1990'erne, er mest effektive, hvis de administreres kort efter sygdommens begyndelse (inden for 48 timer). Hurtige tests til påvisning af

influenza-antigener kan derfor gøre det muligt at udføre vellykket antiviral terapi i god tid og derved forbedre patientens sundhedspleje og reducere sundhedsmkostningerne.

3. Testprincip

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er en lateral flow-kromatografisk immunanalyse til kvalitativ påvisning af SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i humane nasopharyngeal prøver.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen indeholder to interne teststrimler (venstre side af testkassetten: COVID-19 Ag-test; højre side af testkassetten: Influenza A/B-test).

Anti-SARS-CoV-2 antistoffer immobiliseres i testlinjeområdet 'T' af membranen. Anti-influenza virus type A og B-antistoffer immobiliseres i henholdsvis testlinjeregionerne 'A' og 'B' i membranen. En prøve tilsættes til et ekstraktionsrør indeholdende buffer for at frigive SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B virale nukleoproteinantigener. Under testen binder ekstraherede antigener, hvis de er til stede i prøven, til anti-SARS-CoV-2-antistoffer og/eller anti-influenzavirus type A og/eller B-antistoffer konjugeret til farvede partikler og præcoated på prøvepuden i testen kassette. Blandingen vandrer derefter langs membranen kromatografisk ved kapillærvirkning og interagerer med reagenserne på membranen. Komplekserne fanges derefter af anti-SARS-CoV-2-antistoffer såvel som af anti-influenzavirus type A og B-antistoffer i henholdsvis testlinjeregionerne 'T' samt 'A' og 'B'. Overskydende farvede partikler fanges i hver kontrollinje-region 'C'. Tilstedeværelsen af en farvet linje i testlinjeområdet 'T' og/eller 'A' og/eller 'B' indikerer et positivt resultat. Fraværet af en farvet linje i testlinjeområdet 'T' og/eller 'A' og/eller 'B' indikerer et negativt resultat.

Dannelsen af en farvet linje i hvert kontrollinjeområde 'C' tjener som en procedurekontrol, hvilket indikerer, at det korrekte volumen af prøven er blevet tilføjet, og at membranvæggen er fundet.

4. Leverede reagenser og materialer

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testkassetter*
- Yderligere materialer leveret i behold til 93/42/E0F:
 - På grund af mulig leveringsmangel på COVID-19-relaterede medicinske tilbehørsprodukter kan vatpindeproducenten muligvis ændre sig. Derfor leveres de vedfølgende vatpinde fra en af producenterne anført nedenfor.
 - a) 20 sterile vatpinde, CE0086
 -  Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (autoriseret EU-repræsentant EMERGO EUROPE, Haag, Holland)
 - b) 20 sterile vatpinde, CE0197
 -  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (autoriseret EU-repræsentant Lins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Tyskland)
 - c) 20 sterile vatpinde, CE0197
 -  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province
(autoriseret EU-repræsentant WellKang Ltd, 16 Castle St, Dover, CT16 1PW, UK)

d) 20 sterile vatpinde, Copan Floqswabs; CE0123



Copro Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italien

e) 20 sterile vatpinde, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, People's Republic of China (autoriseret
EU-repræsentant Shanghai International Holding
Corp. GmbH (Europa), Eiffestraße 80, 20537
Hamburg, Tyskland)

- 20 udsugningsrør inkl. dropper hætter
- Buffer (På grund af mulig forsyningsmangel på COVID-19-relateret tilbehør medicinske produkter, buffer leveres enten i 2 flasker (7 ml hver) eller 1 flaske (10 mL). Begge muligheder er tilstrækkelige til 20 afgørelser.)*
- 1 reagensholder
- 1 indlægseddel

*indeholdende konserveringsmidlet natriumazid: <0,1%

**Buffer indeholdende følgende konserveringsmidler:
natriumazid: <0,1 mg/mL
Rengøringsmidlerne indeholdt i bufferlysen og neutraliserer
virussen.

Der kræves ingen faremærkning i henhold til forordning (EF) nr. 1272/2008 CLP. Koncentrationer er under fritagelsesgrænsen.

5. Yderligere krævede materialer

- Timer

6. Opbevaring og stabilitet

Testpakker skal opbevares ved 2-30°C indtil den angivne udløbsdato. Testkassetter er stabile indtil udløbsdatoen, der er trykt på folieposerne. Testkassetter skal forblive i de forseglede folieposer indtil brug. Frys ikke testsættet. Brug ikke test ud over den udløbsdato, der er angivet på emballagen. Der skal udvises forsigtighed for at beskytte komponenterne i testsættet mod forurening. Brug ikke testsætkomponenter, hvis der er tegn på mikrobiel kontaminering eller nedbør. Biologisk forurening af dispenseringsudstyr, beholdere eller reagenser kan føre til unøjagtige resultater.

7. Advarsler og forholdsregler

- Kun til professionel *in-vitro*-diagnostik.
- Læs testproceduren omhyggeligt inden testningen.
- Brug ikke testen efter den udløbsdato, der er angivet på emballagen.
- Brug ikke komponenter i testsættet, hvis den primære emballage er beskadiget.
- Test er kun til engangsbrug.
- Tilsæt ikke prøver til reaktionsområdet (resultatområdet).
- Rør ikke ved reaktionsområdet (resultatområdet) for at undgå forurening.
- Undgå krydskontaminering af prøver ved at bruge et nyt ekstraktionsrør til hver opnåede prøve.
- Udskift eller bland ikke komponenter fra forskellige testsæt.
- Brug ikke bufferen, hvis den er misfarvet eller uklar. Misfarvning eller uklarhed kan være et tegn på mikrobiel kontaminering.

- Spis ikke, drik eller ryg ikke i det område, hvor prøver og testsæt håndteres.
- Bær passende personligt beskyttelsesudstyr, såsom ansigtsmaske, isolerings kjole, handsker og øjenbeskyttelse under prøveindsamling, forberedelse og testprocedure.
- Håndtør alle prøver, som om de indeholder infektiøse stoffer. Overhold etablerede forholdsregler for mikrobiologiske risici gennem alle procedurer og standardretningslinjer for korrekt bortskaffelse af prøver.
- Yderligere prøvebehandling og patienthåndtering skal følge lokale retningslinjer og regler.
- Testkittet indeholder produkter af animalsk oprindelse. Certificeret viden om dyrenes oprindelse og/eller hygiejniske tilstand garanterer ikke fuldstændigt fraværet af overførbare patogene stoffer. Det anbefales derfor, at disse produkter behandles som potentielt smitsomme og håndteres i overensstemmelse med sædvanlige sikkerhedsforanstaltninger (f.eks. Ikke indtage eller inhalere).
- Temperatur kan påvirke testresultaterne negativt.
- Brugte testmaterialer skal bortskaffes i henhold til lokale regler.

8. Prøveopsamling og klargøring

Nasopharyngeal prøve:

- Indsæt vatpinden i næseboret parallelt med ganen (ikke opad), indtil der opstår modstand, eller afstanden svarer til afstanden fra øret til patientens næsebor, hvilket indikerer kontakt med nasopharynx.
- Gnid og rul forsigtigt vatpinden. Lad vatpinden være på plads i flere sekunder for at absorbere sekreter.
- Fjern vatpinden langsomt, mens du drejer den. Prøver kan opsamles fra begge næsebor ved hjælp af den samme vatpind, men det er ikke nødvendigt at samle prøver fra begge sider, hvis spidsen er mættet med væske fra den første samling.

Bemærk:

- Brug kun syntetiske fiberpinde med plastaksler. Brug ikke calciumalginatpindepinde eller pødepinde med treaksler, da de kan indeholde stoffer, der inaktiverer nogle vira og hæmmer yderligere test.
- Prøver af pødepinde skal testes straks efter indsamling. Brug nysamlede prøver til den bedste testydelse.
- Hvis de ikke testes med det samme, kan pødeprøver opbevares i viralt transportmedium (VTM) uden denatureringsmidler ved 2-8°C i 24 timer efter opsamling.
- Viraltransportmedium (VTM) uden denatureringsmidler såvel som VTM indeholdende virusinaktiverende midler og evalueret med testen kan bruges under opbevaring af prøver til den efterfølgende antigenpåvisning ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen. For at påvirke følsomheden så lidt som muligt, et lavt volumen VTM (maks. 1 mL). Testproceduren ved anvendelse af viralt transportmedium (VTM) fås separat:
 - under følgende link:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - efter anmodning på +49 941 29010-0 eller info@nal-vonminden.com

- Brug ikke prøver, der tydeligvis er kontamineret med blod, da det kan forstyrre strømmen af prøver og føre til unøjagtige testresultater.

9. Testprocedure

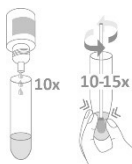
Bring test, prøver, buffer og/eller kontroller til stuetemperatur (15-30°C) inden test.

1. Anbring et rent ekstraktionsrør mærket med patienten eller kontrolidentifikation i det angivne område af reagensholderen.



2. Bland forsigtigt bufferen ved forsigtigt at dreje flasken.

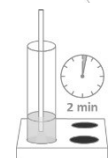
3. Hold bufferflasken lodret og uden at røre ved kanten af røret, tilsæt 10 dråber til ekstraktionsrøret.



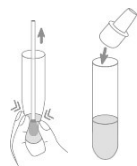
4. Indsæt vatpinden med den indsamlede prøve i røret. Hvirvel vatpinden og klem den 10-15 gange ved at komprimere ekstraktionsrørets væg mod pødepinden for at ekstrahere antigenerne i pødepenne.

5. Lad opløsningen stå i 2 minutter.

6. Fjern vatpinden, og tryk den fast mod rørvæggen for at frigive så meget væske som muligt. Bortskaf pødepenne i overensstemmelse med retningslinjerne for håndtering af smitsomme stoffer.

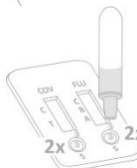


7. Fjern testkassetten fra folieposen, og brug den hurtigst muligt. De bedste resultater opnås, hvis testen udføres umiddelbart efter åbning af folieposen. Mærk testkassetten med patienten eller kontrolidentifikation.



8. Anbring testkassetten på en ren og plan overflade.

9. Fastgør en dropperhætte til ekstraktionsrøret, vend røret og overfør 2 dråber af den ekstraherede opløsning til hver prøvebrønd (S) i testkassetten.



10. Start timeren.

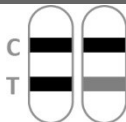
11. Vent til de farvede streger vises. Læs testresultatet efter nøjagtigt 15 minutter. Fortolk ikke resultatet efter mere end 15 minutter.



10. Resultatfortolkning

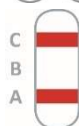
Positivt for COVID-19 Ag:

En farvet linje udvikler sig i kontrollinjeområdet 'C' og en anden farvet linje udvikler sig i testlinjeområdet 'T'.



Positivt for influenzavirus type A:

En farvet linje udvikler sig i kontrollinjeområdet 'C' og en anden farvet linje udvikler sig i testlinjeområdet 'A'.



Positivt for influenzavirus type B:

En farvet linje udvikler sig i kontrollinjeområdet 'C' og en anden farvet linje udvikler sig i testlinjeområdet 'B'.

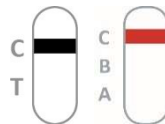


Bemærk: En kombination af positive resultater for forskellige parametre er mulig.

Bemærk: Farveintensiteten i testlinjeområdet 'T', 'A' eller 'B' kan variere afhængigt af koncentrationen af SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i prøven. Enhver farvetone i testlinjeområdet 'T', 'A' eller 'B' skal betragtes som et positivt resultat. Bemærk, at dette kun er en kvalitativ test, og at den ikke kan bestemme analytkoncentrationen i prøven.

Negativ:

En farvet linje udvikler sig i hvert kontrollinjeområde 'C'. Der udvikles ingen linjer i testlinjeregionerne 'T', 'A' og 'B'.



Ugyldig

Kontrollinjen 'C' vises ikke. Resultater fra enhver test, der ikke har produceret en kontrollinje på det angivne aflæsningsstidspunkt, skal kasseres. Gennemgå proceduren, og gentag testen med en ny testkassette. Hvis problemet fortsætter, skal du straks ophøre med at bruge testsættet og kontakte din distributør.

Utilstrækkelig prøvevolumen, forkert driftsprocedure eller udløbne tests er de mest sandsynlige årsager til fejl på kontrollinjen.



11. Kvalitetskontrol

En intern procedurekontrol er inkluderet i testkassetten:

En farvet linje, der udvikler sig i hvert kontrollinjeområde 'C', betragtes som en intern procedurekontrol. Det bekræfter tilstrækkeligt prøvevolumen, tilstrækkelig membranoptrækning og korrekt procedureteknik.

God laboratoriepraksis (GLP) anbefaler brug af eksterne kontrolmateriale for at sikre korrekt testkits ydeevne.

12. Begrænsninger

- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er kun beregnet til professionel *in-vitro*-diagnostisk brug. Testen skal anvendes til kvalitativ påvisning af SARS-CoV-2 såvel som virale nukleoproteinantigener af type A og B i humane nasopharyngeale prøver. Hverken den kvantitative værdi eller hastigheden af stigning/fald i koncentrationen af SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B virale nukleoproteinantigener kan bestemmes med denne kvalitative test.

- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen detekterer kun tilstedeværelsen af SARS-CoV-2 såvel som influenzavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i prøver og bør ikke bruges som det eneste kriterium for en diagnose af COVID-19 og influenza A eller B.

- Både levedygtige og ikke-levedygtige SARS-CoV-2-vira såvel som influenzavirus type A og B kan påvises ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen.
- Afsnittene 'Prøveopsamling og -forberedelse' samt 'Testprocedure' skal følges nøje under testen. Manglende overholdelse af dem kan føre til unøjagtige testresultater, fordi antigenkoncentrationen i vatpinden er meget afhængig af den korrekte procedure.
- Som med alle diagnostiske tests skal alle resultater fortolkes sammen med anden klinisk information, som lægen har til rådighed.
- I løbet af SARS-CoV-2 eller influenza A- eller B-infektion kan koncentrationen af virale nukleoproteinantigener falde under testens detektionsgrænse.
- Hvis testresultatet er negativt, og kliniske symptomer vedvarer, anbefales yderligere test ved hjælp af andre kliniske metoder. Et negativt resultat udelukker ikke på noget tidspunkt muligheden for en SARS-CoV-2 eller influenza A- eller B-infektion og bør bekræftes via molekylær assay.
- Yderligere undersøgelser er nødvendige for at differentiere eventuelle specifikke influenzavirus A- og B-undertyper eller stammer i samråd med statslige eller lokale offentlige sundhedsmyndigheder.
- Monoklonale antistoffer kan ikke påvise eller detektere med mindre følsom influenza A-virus antigener, der har undergået mindre aminosyreændringer i den målte epitope region.
- Personer, der fik nasally administreret influenza A vaccine kan have positive testresultater i op til tre dage efter vaccination.
- Positive resultater udelukker ikke samtidig infektioner med andre patogener.
- Børn har tendens til at sprede influenzavirus mere og i længere tid end voksne. Derfor kan testprøver fra voksne ofte give lavere følsomhed end testprøver fra børn.
- Positive og negative prædiktive værdier er stærkt afhængige af prævalens. Der bør tages hensyn til den lokale prævalens ved fortolkning af diagnostiske testresultater.

13. Forventede værdier

SARS-CoV-2 virale partikler er normalt til stede i luftvejene fra COVID-19 patienter. Et positivt testresultat kan indikere en akut infektion. Viruskoncentrationer i nasopharyngeal podprøver kan variere i løbet af sygdommen og kan falde under detektionsgrænsen for hurtige tests, selvom patienter stadig viser symptomer. Omvendt kan virussen fortsætte med at kunne påvises over lange perioder, selv hos rekonvalesenspatienter. Testpersoners mulige infektiositet kan ikke udelukkes på baggrund af negative testresultater.

I gennemsnit bliver 3 til 10% af ikke-vaccinerede voksne inficeret med influenza hvert år (antallet af infektioner varierer betydeligt afhængigt af de for tiden mest udbredte stammer). Et positivt hurtigt testresultat kan indikere tilstedeværelsen af influenzavirus type A og/eller B virale nukleoproteinantigener i præparatmateriale, hvilket tyder på en akut infektion med influenza A og/eller B. Da patienter muligvis også får co-infektioner med anden svær respiratorisk sygdomme anbefales yderligere test for andre virale og bakterielle infektiøse agenser.

14. Ydeevneegenskaber

Klinisk præstation (prøver udvundet i buffer uden VTM)

Diagnostisk følsomhed og specificitet

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen blev evalueret med kliniske prøver, hvis status blev bekræftet ved hjælp af RT-PCR (C_t -interval positivt: 20-37). Følsomheden for SARS-CoV-2 blev beregnet for området fra høj til medium viral belastning (C_t 20-30) og fra høj til meget lav viral belastning (C_t 20-37).

Resultaterne er præsenteret i de følgende tabeller.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-30			
	Positiv	Negativ	Samlet	
	Positiv	120	0	120
	Negativ	3	161	164
Samlet	123	161	284	

Diagnostisk følsomhed (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Samlet aftale (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% konfidensinterval

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-37			
	Positiv	Negativ	Samlet	
	Positiv	150	0	150
	Negativ	37	161	198
Samlet	187	161	348	

Diagnostisk følsomhed (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Samlet aftale (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% konfidensinterval

For at vise den stærke afhængighed af den diagnostiske følsomhed af virusbelastningen viser følgende tabel SARS-CoV-2-følsomhed for forskellige C_t -værdiområder for reference-PCR:

C_t range	Følsomhed
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Bemærk, at C_t -værdier kan variere mellem forskellige PCR-systemer med den samme viruskoncentration.

I alt 190 nasopharyngeale podninger fra patienter med mistanke om influenza A-virusinfektion blev testet ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen. Af disse prøver blev 78 bekræftet at være positive, og 112 blev bekræftet at være negative ved cellekultur.

Resultaterne er præsenteret i følgende tabel:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza A)	Cellekultur			
	Positiv	Negativ	Samlet	
	Positiv	65	9	74
	Negativ	13	103	116
Samlet	78	112	190	

Positiv overensstemmelse med cellekultur: 83,3% (73,5% - 90%)*

Negativ overensstemmelse med cellekultur: 92% (85,4% - 95,7%)*

Samlet overensstemmelse med cellekultur: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

* 95% konfidensinterval

I alt 190 nasopharyngeale pødepinde fra patienter med mistanke om influenza B-virusinfektion blev testet ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test. Af disse prøver blev 85 bekræftet at være positive og 105 blev bekræftet at være negative ved cellekultur.

Resultaterne er præsenteret i følgende tabel:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (Influenza B)	Cellekultur			
		Positiv	Negativ	Samlet
	Positiv	70	6	76
	Negativ	15	99	114
Samlet	85	105	190	

Positiv overensstemmelse med cellekultur: 82,4% (72,9% - 89%)*

Negativ overensstemmelse med cellekultur: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Samlet overensstemmelse med cellekultur: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

* 95% konfidensinterval

Analytisk præstation

Analytisk følsomhedsundersøgelse (detektionsgrænse)

Detektionsgrænsen for NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er $2 \times 10^{2,4}$ TCID₅₀/mL og blev bestemt med en SARS-CoV-2-kontrol med en kendt virus titer.

Detektionsgrænsen for NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er 0,4 ng/ml for rekombinant SARS-CoV-2 nukleoprotein. Koncentrationer bestemte som påvisningsgrænsen for hver testet influenza A/B-stamme er anført nedenfor:

Influenza A: A2/Aichi/2/68 (H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

* CEID₅₀: Infektionsdosis af kyllingembryo

Forstyrrende stoffer

De følgende stoffer, der normalt er til stede i åndedrætsprøver eller kunstigt indført i luftvejene, blev evalueret i nedenstående koncentrationer og viste ingen interferens med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen.

Stof	Koncentration	Stof	Koncentration
3 OTC næsespray	10%	Guaiacol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC mundskyl	10%	Mucin	1%
3 OTC ondt i halsen væsker	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamidophenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL
Acetylsalicylsyre	20 mg/mL	Fenylefrin	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Phenylpropanolamine	20 mg/mL
Chlorpheniramin	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextromethorphan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL

Stof	Koncentration	Stof	Koncentration
Diphenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylamine succinat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Krydsreaktivitet

Prøver tilsat de følgende patogener blev testet ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen (venstre side af testkassetten: COVID-19 Ag-test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mæslingeвирус, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-вирус, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Victoria-afstamning, Influenza B Yamagata-afstamning, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratorisk syncytialvirus, adenovirus, parainfluenza-вирус type 1, 2, 3, human metapneumovirus coxsackievirus type A16, norovirus, fåresygevirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, gruppe C *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*.

Der blev ikke observeret krydsreaktivitet med prøverne, når de blev testet ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen (venstre side af testkassetten: COVID-19 Ag-test).

Prøver tilsat de følgende patogener blev testet ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test (højre side af testkassetten: Influenza A/B-test):

Humant adenovirus B, C; adenovirus type 10, 18; coxsackievirus type A9, B5; humant herpesvirus type 2, 5; herpes simplex-вирус type 1; humant rhinovirus type 2, 14, 16; fåresyge-вирус; Murin respirovirus; respiratorisk syncytialvirus; Rubella-вирус; SARS-CoV-2, humant coronavirus OC43; echovirus type 2, 3, 6; mæslingeвирус parainfluenzavirus type 2, 3; varicella-zoster-вирус.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflavaoococ*, *Nisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflavaoococ epidermidis*, gruppe A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Præcision

Genetelighed og reproducerbarhed

Præcision for SARS-CoV-2 og influenza A/B blev etableret ved at teste 10 replikater af negative, lave positive og høje positive kontroller.

Reproducerbarhed for SARS-CoV-2 blev etableret ved at teste triplikater af negative, lave og høje positive kontroller. Test blev udført af 3 operatører ved anvendelse af 3 uafhængige NADAL®

COVID-19 Ag+Influenza A/B testpartier på 3 forskellige steder på 5 separate dage.

Reproducerbarhed for influenza A/B blev etableret ved at teste 10 replikater af negative, lave og høje positive kontroller. Test blev udført under anvendelse af 3 uafhængige NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testpartier.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen viste acceptabel repeterbarhed og reproducerbarhed. De negative og positive værdier blev korrekt identificeret > 99% af tiden.

15. Referencer

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. 0, 2020-11-10 Tr. ag.

1. Tiltent bruk

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er en lateral strømningskromatografisk immunanalyse for samtidig kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2 så vel som influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i humane nasofaryngeale prøver (se avsnitt 12 'Begrensinger'). Denne testen er beregnet for bruk som hjelpemiddel ved diagnostisering av infeksjoner med SARS-CoV-2 samt influensavirus type A og B. Merk at konsentrasjonen av virale nukleoproteinantigener kan variere i løpet av sykdommen og kan falle under deteksjonsgrensen for testen. Mulig smittsomhet hos forsøkspersoner kan ikke utelukkes basert på negative testresultater. Testprosedyren er ikke automatisert og krever ingen spesiell opplæring eller kvalifisering. NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er kun beregnet for profesjonell bruk.

2. Introduksjon og klinisk betydning

COVID-19 (Corona Virus Disease) er den smittsomme sykdommen forårsaket av det nylig oppdagede coronavirus SARS-CoV-2. De vanligste symptomene på COVID-19 er feber, tørr hoste, tretthet, sputumproduksjon, kortpustethet, vondt i halsen og hodepine. Noen pasienter kan ha myalgi, frysninger, kvalme, tett nese og diaré. Disse symptomene begynner gradvis og er milde i de fleste tilfeller. Noen mennesker blir smittet, men får ikke symptomer og føler seg ikke dårlig. De fleste (ca. 80%) blir friske fra sykdommen uten spesiell behandling. Omtrent hver sjettede som blir smittet med COVID-19 blir alvorlig syk og får pustevansker. Eldre mennesker, og de med eksisterende tilstander, for eksempel høyt blodtrykk, hjerteproblemer eller diabetes, er mer sannsynlig å utvikle alvorlig sykdom.

COVID-19 overføres via luftveisdåper som pustes ut av smittede via hoste, nysing eller snakking. De fleste estimater av inkubasjonsperioden for COVID-19 varierer fra 1 til 14 dager, hvor personer allerede kan være smittsomme uten å vise sykdomssymptomer.

Influenza er en svært smittsom virusinfeksjon i de øvre luftveiene som er preget av antigenvariabilitet, sesongmessighet og innvirkning på befolkningen generelt. Av de to hovedtypene (A og B) av influensavirus, er influenza A-undertyper differensiert av antigenvariabiliteten til overflateglykoproteiner (hemagglutinin og neuraminidase). Influenza A-varianten er det mest utbredte og er forbundet med de mest alvorlige epidemiene. Influenza kan forårsake alvorlige komplikasjoner som bronkitt eller lungebetennelse, spesielt hos barn, eldre eller de med kroniske luftveissykdommer. Imidlertid forekommer det oftest som en mild virusinfeksjon overført av luftveissekresjoner ved nysing eller hoste. Det er mange andre virusinfeksjoner som kan etterligne influensasymptomer, noe som gjør laboratorietester nødvendige for å skille den fra andre akutte luftveisinfectionsjoner.

Med en følsomhet og spesifisitet på nesten 100% er RT-PCR gullstandarden for laboratoriediagnostikk. Som laboratoriemetode tillater det imidlertid ikke umiddelbar diagnose og krever kvalifisert personell og dyrt laboratoriestyr. Antivirale influensamedisiner, som har vært tilgjengelige siden slutten av 1990-tallet, er mest effektive hvis de administreres kort tid etter sykdomsutbruddet (innen 48

timer). Raske tester for påvisning av influensaatigener kan derfor gjøre det mulig å utføre vellykket antiviral behandling i god tid, og dermed forbedre pasientens helsetjenester og redusere helsekostnadene.

3. Testprinsipp

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er en lateral strømningskromatografisk immunanalyse for kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2 så vel som influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i humane nasofaryngeale prøver.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen inneholder to interne teststrimler (venstre side av testkassetten: COVID-19 Ag Test; høyre side av testkassetten: Influenza A/B Test).

Anti-SARS-CoV-2 antistoffer er immobilisert i testlinjeområdet 'T' av membranen. Anti-influenzavirus type A- og B-antistoffer immobiliseres i henholdsvis testlinjeregionene 'A' og 'B' i membranen. En prøve tilsettes et ekstraksjonsrør som inneholder buffer for å frigjøre SARS-CoV-2 så vel som influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener. I løpet av testen binder seg ekstraherte antigener, hvis de er til stede i prøven, til anti-SARS-CoV-2-antistoffer og/eller anti-influenzavirus type A og/eller B-antistoffer konjugert til fargede partikler og forhåndsbelagt på prøveputen i testkassetten. Blandingen vandrer deretter langs membranen kromatografisk ved kapillærvirkning og samhandler med reagensene på membranen. Kompleksene blir deretter fanget opp av anti-SARS-CoV-2 antistoffer så vel som av anti-influenzavirus type A og B antistoffer i henholdsvis testlinjeregionene 'T' samt 'A' og 'B'. Overflødig fargede partikler fanges opp i hver kontroll-linje region 'C'. Tilstedeværelsen av en farget linje i testlinjeområdet 'T' og/eller 'A' og/eller 'B' indikerer et positivt resultat. Fraværet av en farget linje i testlinjeområdet 'T' og/eller 'A' og/eller 'B' indikerer et negativt resultat.

Dannelsen av en farget linje i hver kontroll-linje region 'C' fungerer som en prosedyrekontroll, noe som indikerer at riktig volum av prøven er tilsatt og membranoppsuging har skjedd.

4. Reagenser og Medfølgende Materiale

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B testkassetter*
- Tilleggsmateriale medfølgende i henhold til 93/42/EEC:
 - På grunn av mulig forsyningsmangel på COVID-19-relaterte medisinske produkter, kan vattpinneprodusenten variere. Derfor er de medfølgende vattpinnene fra en av produsentene som er oppført nedenfor.
 - a) 20 sterile vattpinner, CE0086
 -  Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (autorisert EU-representant EMERGO EUROPA, Haag, Nederland)
 - b) 20 sterile vattpinner, CE0197
 -  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 Kina (autorisert EU-representant Lins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Tyskland)
 - c) 20 sterile vattpinner, CE0197
 -  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu provins
(autorisert EU-representant WellKang Ltd, 16 Castle St, Dover, CT16 1PW, Storbritannia)

d) 20 sterile vattpinner, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italia

e) 20 sterile vattpinner, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, Folkerepublikken Kina (autorisert EU-
representant Shanghai International Holding
Corp. GmbH (Europa), Eiffestraße 80, 20537
Hamburg, Tyskland)

- 20 ekstraksjonsrør inkl. dråpelokk
- Buffer (På grunn av mulig forsyningsmangel på COVID-19-relaterte medisinske produkter, leveres buffer enten i 2 flasker (7 mL hver) eller 1 flaske (10 mL). Begge alternativene er tilstrekkelig for 20 bestemmelser.)**
- 1 reagensholder
- 1 pakningsvedlegg

* inneholder konserveringsmiddelet natriumazid: <0,1%

** Buffer inneholdende følgende konserveringsmidler:
natriumazid: <0,1 mg/mL

Vaskemidler i lyseringsbuffer og nøytraliserer viruset.

Ingen færemerkning er påkrevd i henhold til forordning (EF) nr. 1272/2008 CLP. Konsentrasjoner er under unntaksgrensen.

5. Ytterligere materiale som kreves

- Stoppeklokke

6. Lagring og stabilitet

Testsett skal oppbevares ved 2-30°C til den angitte utløpsdatoen. Testkassetter er stabile til utløpsdatoen som er trykt på folieposene. Testkassetter må ligge i de forseglede folieposene til bruk. Ikke frys testpakken. Ikke bruk tester utover utløpsdatoen som er angitt på emballasjen. Det må vises forsiktighet for å beskytte komponentene fra testsettet mot forurensning. Ikke bruk komponentene til testsettet hvis det er tegn på mikrobiell forurensning eller utfelling. Biologisk forurensning av dispenseringsutstyr, beholdere eller reagenser kan føre til unøyaktige resultater.

7. Advarsler og forsiktighetsregler

- Kun for profesjonell *in-vitro*-diagnostisk bruk.
- Les nøye gjennom testprosedyren før testing.
- Ikke bruk testen etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen.
- Ikke bruk testsettkomponenter hvis hovedemballasjen er skadet.
- Testene er kun til engangsbruk.
- Ikke legg prøver til reaksjonsområdet (resultatområdet).
- For å unngå forurensning, ikke berør reaksjonsområdet (resultatområdet).
- Unngå krysskontaminering av prøver ved å bruke et nytt ekstraksjonsrør for hver prøve.
- Ikke bytt ut eller bland komponenter fra forskjellige testsett.
- Ikke bruk bufferen hvis den er misfarget eller uklær. Misfarging eller uklærhet kan være et tegn på mikrobiell forurensning.
- Ikke spis, drikk eller røyk i området der prøver og testsett håndteres.

- Bruk passende personlig verneutstyr, som ansiktsmaske, isolasjonskappe, hansker og øyevern under prøvetaking, forberedelse og testprosedyre.
- Håndter alle prøver som om de inneholder smittsomme stoffer. Overhold etablerte forholdsregler for mikrobiologisk risiko gjennom alle prosedyrer og standardretningslinjer for riktig avhending av prøver.
- Videre behandling av prøver og pasientbehandling bør følge lokale retningslinjer og forskrifter.
- Testpakken inneholder produkter av animalsk opprinnelse. Sertifisert kunnskap om dyrenes opprinnelse og/eller hygieniske tilstand garanterer ikke fullstendig fraværet av overførbare patogener stoffer. Det anbefales derfor at disse produktene behandles som potensielt smittsomme og håndteres i samsvar med vanlige sikkerhetsregler (f.eks. ikke svelge eller inhalere).
- Temperatur kan påvirke testresultatene til å bli unøyaktige.
- Brukt testmateriale skal kastes i henhold til lokale forskrifter.

8. Prøveinnsamling og forberedelse

Nasofaryngeal prøve:

- Sett vattpinnen inn i neseboret, parallelt med ganen (ikke oppover) til det oppstår motstand eller avstanden tilsvarende den fra øret til pasientens nesebor, noe som indikerer kontakt med nesesvelget.
- Gni og rull vattpinnen forsiktig. La vattpinnen være på plass i flere sekunder for å absorbere sekreter.
- Fjern vattpinnen sakte mens du roterer den. Prøver kan samles fra begge neseborene med samme vattpinne, men det er ikke nødvendig å samle prøver fra begge sider hvis spissen er mettet med væske fra den første samlingen.

Merk:

- Bruk kun vattpinner av syntetisk fiber med plastskåft. Ikke bruk kalsiumalginatpinner eller vattpinner med treskåft, da de kan inneholde stoffer som inaktiverer noen virus og hemmer videre testing.
- Vattpinneprøver skal testes umiddelbart etter innsamling. Bruk nysamlede prøver for best testytelse.
- Hvis de ikke testes umiddelbart, kan vattpinneprøver lagres i viralt transportmedium (VTM) uten denatureringsmidler ved 2-8°C i 24 timer etter oppsamling.
- Viralt transportmedium (VTM) uten denatureringsmidler samt VTM som inneholder virusinaktiverende midler og evaluert med testen, kan brukes under prøveoppbevaring for den påfølgende antigeneteksjonen ved hjelp av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen. For å påvirke følsomheten så lite som mulig, et lite volum VTM (maks. 1 mL). Testprosedyren når du bruker viralt transportmedium (VTM) er tilgjengelig separat:
 - under følgende lenke:
<https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - ved forespørsel på +49 941 29010-0 eller
info@nal-vonminden.com
- Ikke bruk prøver som åpenbart er forurenset med blod, da det kan forstyrre flyten av prøver og føre til unøyaktige testresultater.

9. Testprosedyre

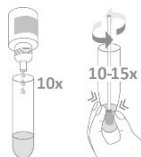
Plasser tester, prøver, buffer og/eller kontroller i romtemperatur (15-30°C) før testing.

1. Plasser et rent ekstraksjonsrør merket med pasienten eller kontrollidentifikasjon i det angitte området av reagensholderen.

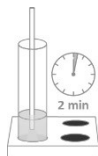


2. Bland bufferen ved å forsiktig sveive flasken.

3. Hold bufferflasken loddrett og uten å berøre kanten av røret, tilsett 10 dråper i ekstraksjonsrøret.

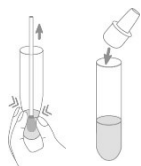


4. Før vattpinnen med det innsamlede prøven inn i røret. Drei vattpinnen og klem den 10-15 ganger ved å presse veggen til ekstraksjonsrøret mot vattpinnen for å trekke ut antigenene i vattpinnen.



5. La løsningen stå i 2 minutter.

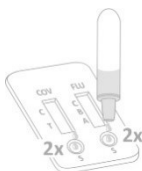
6. Fjern vattpinnen, og trykk den godt mot rørvæggen for å frigjøre så mye væske som mulig. Kast vattpinnen i samsvar med retningslinjene for håndtering av smittsomme stoffer.



7. Fjern testkassetten fra folieposen og bruk den så snart som mulig. De beste resultatene oppnås hvis testen utføres umiddelbart etter at folieposen er åpnet. Merk testkassetten med pasienten eller kontrollidentifikasjonen.

8. Plasser testkassetten på et rent og jevnt underlag.

9. Fest et dråpelokk til ekstraksjonsrøret, vend røret og overfør 2 dråper av den ekstraherte løsningen til hver prøvebrønn (S) i testkassetten.



10. Start stoppeklokken

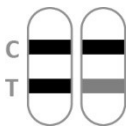
11. Vent til de fargede linjene vises. Les testresultatet etter nøyaktig 15 minutter. Ikke tolk resultatet etter mer enn 15 minutter.



10. Resultattolkning

Positivt for COVID-19 Ag:

En farget linje utvikler seg i kontroll-linjeområdet 'C' og en annen farget linje utvikler seg i testlinjeområdet 'T'.



Positivt for influensavirus type A:

En farget linje utvikler seg i kontroll-linjeområdet 'C' og en annen farget linje utvikler seg i testlinjeområdet 'A'.



Positivt for influensavirus type B:

En farget linje utvikler seg i kontroll-linjeområdet 'C' og en annen farget linje utvikler seg i testlinjeområdet 'B'.

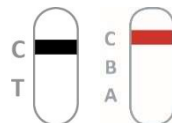


Merk: En kombinasjon av positive resultater for forskjellige parametere er mulig.

Merk: Fargeintensiteten i testlinjeregionen 'T', 'A' eller 'B' kan variere avhengig av konsentrasjonen av SARS-CoV-2, samt influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i prøven. Enhver fargenyans i testlinjeområdet 'T', 'A' eller 'B' bør betraktes som et positivt resultat. Merk at dette bare er en kvalitativ test, og den kan ikke bestemme analytkonsentrasjonen i prøven.

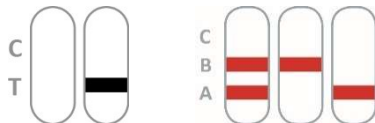
Negativ:

En farget linje utvikler seg i hver kontroll-linje region 'C'. Ingen linjer utvikler seg i testlinjeregionene 'T', 'A' og 'B'.



Ugyldig

Kontroll-linjen 'C' vises ikke. Resultater fra en test som ikke har produsert en kontroll-linje til den angitte lesetiden, må kastes. Gjennomgå prosedyren og gjenta testen med en ny testkasset. Hvis problemet vedvarer, må du slutte å bruke testsettet umiddelbart og kontakte distributøren.



Utilstrekkelig volum av prøven, feil driftsprosedyre eller utløpte tester er de mest sannsynlige årsakene til feil på kontroll-linjen.

11. Kvalitetskontroll

En intern prosedyrekontroll er inkludert i testkassetten:

En farget linje som utvikler seg i hver kontroll-linje-region 'C' betraktes som en intern prosedyrekontroll. Det bekrefter tilstrekkelig prøvevolum, tilstrekkelig membranoppsugning og riktig prosedyreteknikk.

God laboratoriepraksis (GLP) anbefaler bruk av eksterne kontrollmaterialer for å sikre riktig testsett.

12. Begrensninger

- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er kun for profesjonell *in-vitro*-diagnostisk bruk. Testen skal brukes til kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2 så vel som influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener kun i humane nasofaryngeale prøver. Verken den kvantitative verdien eller graden av økning/reduksjon i konsentrasjonen av SARS-CoV-2 så vel som influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener kan bestemmes med denne kvalitative testen.
- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen oppdager bare tilstedeværelsen av SARS-CoV-2 så vel som influensavirus type A og B virale nukleoproteinantigener i prøver og bør ikke

brukes som eneste kriterium for en diagnose av COVID-19 og influensa A eller B.

- Både levedyktige og ikke-levedyktige SARS-CoV-2-virus samt influensavirus type A og B kan påvises ved hjelp av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test.
- Avsnittene 'Prøveinnsamling og forberedelse' samt 'Testprosedyre' må følges nøye under testing. Unnlattelse av å følge dem kan føre til unøyaktige testresultater fordi antigenkonsentrasjonen i vattpinnen er avhengig av riktig prosedyre.
- Som med alle diagnostiske tester, skal alle resultatene tolkes i forbindelse med annen klinisk informasjon som legen har tilgjengelig.
- I løpet av SARS-CoV-2 eller influensa A eller B-infeksjon, kan konsentrasjonen av virale nukleoproteinantigener falle under deteksjonsgrensen for testen.
- Hvis testresultatet er negativt og kliniske symptomer vedvarer, anbefales ytterligere testing med andre kliniske metoder. Et negativt resultat utelukker ikke på noe tidspunkt muligheten for en SARS-CoV-2 eller influensa A- eller B-infeksjon, og bør bekrefte via molekylær analyse.
- Det kreves ytterligere testing for å skille mellom spesifikke influensavirus A- og B-undertyper eller -stammer i samråd med statlige eller lokale avdelinger for folkehelse.
- Monoklonale antistoffer kan detektere med mindre følsomhet eller ikke oppdage influensa A-virusantigener som har gjennomgått små aminosyreendringer i målepitopområdet.
- Personer som mottok nasaladministrert influensa A-vaksine, kan ha positive testresultater i opptil tre dager etter vaksinasjon.
- Positive resultater utelukker ikke samtidig infeksjoner med andre patogener.
- Barn har en tendens til å spre influensavirus rikelig og i lengre perioder enn voksne. Derfor kan testing av prøver fra voksne ofte gi lavere følsomhet enn testing av prøver fra barn.
- Positive og negative prediktive verdier er sterkt avhengige av utbredelse. Den lokale prevalensen bør tas i betraktning når du tolker diagnostiske testresultater.

13. Forventede verdier

SARS-CoV-2 viruspartikler er normalt tilstede i luften i luftveiene til COVID-19 pasienter. Et positivt testresultat kan indikere en akutt infeksjon. Virus konsentrasjoner i nasofaryngeale vattpinneprøver kan variere i løpet av sykdommen og kan komme under deteksjonsgrensen for hurtigtester, selv om pasientene fremdeles viser symptomer. Omvendt kan viruset fortsatt være påvisbart over lange perioder, selv hos rekonvalesenspasienter. Mulig smittsomhet hos forsøkspersoner kan ikke utelukkes basert på negative testresultater.

I gjennomsnitt blir 3 til 10% av ikke-vaksinerte voksne smittet med influensa hvert år (antall infeksjoner varierer betydelig avhengig av de for tiden mest utbredte stammene). Et positivt hurtigtestresultat kan indikere tilstedeværelsen av influensavirus type A og/eller B virale nukleoproteinantigener i prøvematerialet, noe som tyder på en akutt infeksjon med influensa A og/eller B. Siden pasienter også kan få co-infeksjoner med andre alvorlige luftveier sykdommer anbefales

ytterligere testing for andre virale og bakterielle smittsomme stoffer.

14. Ytelseskarakteristika

Klinisk ytelse (prøver ekstrahert i buffer uten VTM)

Diagnostisk følsomhet og spesifisitet

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen ble evaluert med kliniske prøver hvis status ble bekreftet ved RT-PCR (C_t -område positivt: 20-37). Følsomheten for SARS-CoV-2 ble beregnet for området fra høy til middels viral belastning (C_t 20-30) og fra høy til veldig lav viral belastning (C_t 20-37).

Resultatene er presentert i de følgende tabellene.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-30		
	Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	120	0
Negativt	3	161	164
Totalt	123	161	284

Diagnostisk følsomhet (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Overordnet samsvar (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostisk spesifisitet: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% konfidensintervall

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C_t 20-37		
	Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	150	0
Negativt	37	161	198
Totalt	187	161	348

Diagnostisk følsomhet (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Overordnet samsvar (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostisk spesifisitet: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% konfidensintervall

For å vise den sterke avhengigheten av den diagnostiske følsomheten til virusbelastningen, demonstrerer følgende tabell SARS-CoV-2-følsomheten for forskjellige C_t -verdiområder for referanse-PCR:

C_t rekkevidde	Følsomhet
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Vær oppmerksom på at C_t -verdiene kan variere mellom forskjellige PCR-systemer med samme viruskonsentrasjon.

Totalt 190 nasofaryngeale vattpinner fra pasienter med mistenkt influensa A-virusinfeksjon ble testet ved hjelp av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test. Av disse prøvene ble 78 bekreftet å være positive og 112 ble bekreftet å være negative av cellekultur.

Resultatene er presentert i følgende tabell:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test (Influenza A)	Cellekultur		
	Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	65	9
Negativt	13	103	116
Totalt	78	112	190

Positivt samsvar med cellekultur: 83,3% (73,5%-90%)*

Negativt samsvar med cellekultur: 92% (85,4% - 95,7%)*

Totalt samsvar med cellekultur: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% konfidensintervall

Totalt 190 nasofaryngeale vattpinner fra pasienter med mistenkt influensa B-virusinfeksjon ble testet ved hjelp av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test. Av disse prøvene ble 85 bekreftet å være positive og 105 ble bekreftet å være negative av cellekultur.

Resultatene er presentert i følgende tabell:

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test (Influenza B)	Cellekultur			
	Positivt	Negativt	Totalt	
	Positivt	70	6	76
	Negativt	15	99	114
Totalt	85	105	190	

Positivt samsvar med cellekultur: 82,4% (72,9% - 89%)*

Negativt samsvar med cellekultur: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Totalt samsvar med cellekultur: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% konfidensintervall

Analytisk ytelse

Analysefølsomhetsstudie (deteksjonsgrense)

Deteksjonsgrensen for NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er $2 \times 10^{2,4}$ TCID₅₀/ml og ble bestemt med en SARS-CoV-2-kontroll med en kjent virustiter.

Deteksjonsgrensen for NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen er 0,4 ng/mL for rekombinant SARS-CoV-2 nukleoprotein.

Konsentrasjoner bestemt som deteksjonsgrense for hver testet influensa A/B-stamme er oppført nedenfor:

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Kylling embryo Infeksiøs Dose

Forstyrrende stoffer

Følgende stoffer, vanligvis til stede i luftveisprøver eller kunstig innført i luftveiene, ble evaluert ved konsentrasjonene oppført nedenfor og viste ingen interferens med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test.

Stoff	Konsentrasjon	Stoff	Konsentrasjon
3 OTC neseppray	10%	Guajakol glyseryleter	20 mg/mL
3 OTC munnskyll	10%	Mucin	1%
3 OTC væsker for sår hals	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL
Acetylsalisylsyre	20 mg/mL	Fenylefrin	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenylpropanol amin	20 mg/mL
Klorfeniramin	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dekstrometorfan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL

Stoff	Konsentrasjon	Stoff	Konsentrasjon
Doxylamine succinat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolil	3 mg/mL		

Kryssreaktivitet

Prøver tilsatt følgende patogener ble testet ved bruk av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-Test (venstre side av testkassetten: COVID-19 Ag Test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, meslingervirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, influensa A (H1N1) pdm09, influensa A (H3N2), influensa A (H5N1), A (H7N9), influensa A (H7N7), influensa B Victoria avstamning, Influenza B Yamagata avstamning, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratorisk syncytialvirus, adenovirus, parainfluenzavirus type 1, 2, 3, humant metapneumovirus, rhinovirus, coxsackievirus type A16, norovirus, kusmavirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, gruppe C *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*.

Ingen kryssreaktivitet med prøvene ble observert ved testing med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-test (venstre side av testkassetten: COVID-19 Ag Test).

Prøver tilsatt følgende patogener ble testet ved bruk av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-Test (høyre side av testkassetten: Influenza A/B-Test):

Humant adenovirus B, C; adenovirus type 10, 18; coxsackievirus type A9, B5; humant herpesvirus type 2, 5; herpes simplex virus type 1; humant rhinovirus type 2, 14, 16; kuma virus; Murin respiratorisk syncytial virus; Rubella-virus; SARS-CoV-2, humant koronavirus OC43; ekokovirus type 2, 3, 6; meslingervirus; parainfluenzavirus type 2, 3; varicella-zoster-virus.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, gruppe A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Presisjon

Repetierbarhet og reproduserbarhet

Presisjon for SARS-CoV-2 og influensa A/B ble etablert ved å teste 10 replikater av negative, lavt positive og høye positive kontroller.

Reproduserbarhet for SARS-CoV-2 ble etablert ved å teste triplikater av negative, lave og høye positive kontroller. Testing ble utført av 3 operatører ved bruk av 3 uavhengige NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testpartier på 3 forskjellige steder på 5 separate dager.

Reproduserbarhet for influensa A/B ble etablert ved å teste 10 replikater av negative, lave og høye positive kontroller. Testing ble utført ved hjelp av 3 uavhengige NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testpartier.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B-testen viste akseptabel repeterbarhet og reproduserbarhet. De negative og positive verdiene ble korrekt identifisert > 99% av tiden.

15. Referanser

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, *TrendsMicrobiol* 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. 0, 2020-11-10 Tr. ag.

1. Beoogd Gebruik

De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is een laterale flow chromatografische immunoassay ten behoeve van de gelijktijdige kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 en griepvirus type A en B virale nucleoproteïne-antigenen in menselijke nasofaryngeale monsters (zie sectie 12 'Beperkingen'). Deze test is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij de diagnose van infecties met SARS-CoV-2 en influenzavirus type A en B. Let wel dat de concentratie van virale nucleoproteïne-antigenen kan variëren in de loop van de ziekte en onder de detectielimiet van de test kan vallen. Eventuele besmettelijkheid van proefpersonen kan op basis van negatieve testresultaten niet worden uitgesloten. De testprocedure is niet geautomatiseerd en vereist geen speciale training of kwalificatie. De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is uitsluitend bedoeld voor professioneel gebruik.

2. Inleiding en Klinische Betekenis

COVID-19 (Corona Virus Ziekte) is de infectieziekte die wordt veroorzaakt door het recentelijk ontdekte coronavirus SARS-CoV-2. De meest voorkomende symptomen van COVID-19 zijn koorts, droge hoest, vermoeidheid, slijmproductie, kortademigheid, keelpijn en hoofdpijn. Sommige patiënten kunnen last hebben van spierpijn, koude rillingen, misselijkheid, verstopte neus en diarree. Deze symptomen beginnen geleidelijk en zijn in de meeste gevallen mild. Sommige mensen raken besmet maar ontwikkelen geen symptomen en voelen zich niet onwel. De meeste mensen (ongeveer 80%) herstellen van de ziekte zonder speciale behandeling. Ongeveer een op de zes mensen die besmet raken met COVID-19 wordt ernstig ziek en krijgt ademhalingsmoeilijkheden. Ouderen en mensen met reeds bestaande aandoeningen, zoals hoge bloeddruk, hartproblemen of diabetes, hebben een grotere kans ernstig ziek te worden.

COVID-19 wordt overgedragen via druppels in de adem die door geïnfecteerde mensen worden uitgedemd via hoesten, niezen of praten. De meeste schattingen van de incubatietijd voor COVID-19 variëren van 1 tot 14 dagen, waarin mensen mogelijk al infectieus zijn zonder ziektesymptomen te vertonen.

Influenza is een zeer besmettelijke virale infectie van de bovenste luchtwegen die wordt gekenmerkt door variabiliteit in antiegeen, seizoensgebondenheid en de impact op de algemene bevolking. Van de twee hoofdtypen (A en B) van influenzavirus, worden de influenza A-subtypen gedifferentieerd door de antiegeenvariabiliteit van oppervlakteglycoproteïnen (hemagglutinine en neuraminidase). Het influenza A-virus komt het meest voor en wordt in verband gebracht met de meest ernstige epidemieën. Influenza kan ernstige complicaties veroorzaken, zoals bronchitis of longontsteking, vooral bij kinderen, ouderen of mensen met chronische aandoeningen van de luchtwegen. Het komt echter meestal voor als een milde virale infectie die wordt overgedragen door respiratoire afscheidingen door niezen of hoesten. Er zijn veel andere virale infecties die griepsymptomen kunnen nabootsen, waardoor laboratoriumtests nodig zijn om het te onderscheiden van andere acute luchtweginfecties.

Met een gevoeligheid en specificiteit van bijna 100%, is RT-PCR de gouden standaard voor laboratoriumdiagnostiek. Als laboratoriummethode is een onmiddellijke diagnose echter niet mogelijk en is gekwalificeerd personeel en dure laboratoriumapparatuur vereist. Antivirale influenza-geneesmiddelen, die sinds eind jaren negentig beschikbaar zijn, zijn het meest effectief als ze kort na het begin van de ziekte (binnen 48 uur) worden toegediend. Snelle tests voor de detectie van influenza-antigenen kunnen daarom een succesvolle antivirale therapie in staat stellen om tijdig te worden uitgevoerd, waardoor de gezondheidszorg voor patiënten wordt verbeterd en de gezondheidskosten worden verlaagd.

3. Testprincipe

De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is een laterale flow chromatografische immunoassay ten behoeve van de kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 en griepvirus type A en B virale nucleoproteïne-antigenen in menselijke nasofaryngeale monsters.

De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test bevat twee interne teststrips (linkerkant van de testcassette: COVID-19 Ag Test; rechterkant van de testcassette: Influenza A/B Test).

Anti-SARS-CoV-2-antilichamen worden geïmmobiliseerd in het testlijngedebied 'T' van het membraan. Antilichamen tegen het influenzavirus type A en B worden geïmmobiliseerd in respectievelijk de testlijngedebieden 'A' en 'B' van het membraan. Een monster wordt aan een buffer met extractiebuisje toegevoegd om zowel SARS-CoV-2 als virale nucleoproteïneantigenen van het influenzavirus type A en B vrij te maken. Tijdens de test binden geëxtraheerde antigenen, indien aanwezig in het monster, zich aan anti-SARS-CoV-2-antilichamen en/of anti-influenzavirus type A- en/of B-antilichamen geconjugeerd aan gekleurde deeltjes en vooraf gecoat op het monsterkussen van de testcassette. Het mengsel migreert vervolgens chromatografisch langs het membraan door capillaire werking en reageert met de reagentia op het membraan. De complexen worden vervolgens opgevangen door anti-SARS-CoV-2-antilichamen en door anti-influenzavirus type A- en B-antilichamen in respectievelijk de testlijngedebieden 'T', 'A' en 'B'. Overtollige gekleurde deeltjes worden opgevangen in elk controlelijngedebied 'C'. De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het testlijngedebied 'T' en/of 'A' en/of 'B' duidt op een positief resultaat. Het ontbreken van een gekleurde lijn in het testlijngedebied 'T' en/of 'A' en/of 'B' duidt op een negatief resultaat.

De vorming van een gekleurde lijn in elk controlelijngedebied 'C' dient als procedurele controle, wat aangeeft dat het juiste volume van het monster is toegevoegd en dat er membraanafvoer heeft plaatsgevonden.

4. Geleverde Reagentia en Materialen

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testcassettes*
- Aanvullend materiaal geleverd volgens 93/42/EEG: Vanwege mogelijke voorraadtekorten van COVID-19-gerelateerde medische accessoires, kan de wattenstaafjesfabrikant veranderen. Daarom zijn de meegeleverde wattenstaafjes van een van de onderstaande fabrikanten.

a) 20 steriele wattenstaafjes, CE0086



Puritan Medical Products Company LLC
31 School Street
Guilford, Maine 04443-0149 USA (geautoriseerde EU-vertegenwoordiger EMERGO EUROPE, Den Haag, Nederland)

b) 20 steriele wattenstaafjes, CE0197



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

c) 20 steriele wattenstaafjes, CE0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu Province
(geautoriseerde EU-vertegenwoordiger WellKang Ltd, 16 Castle St, Dover, CT16 1PW, VK)

d) 20 steriele wattenstaafjes, Copan Floqswabs; CE0123



Copan Italia SpA,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italië

e) 20 steriele wattenstaafjes, CE0123



Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd.
No.10 Beiyuan Ave., Huangyan, 318020 Taizhou,
Zhejiang, Volksrepubliek China (geautoriseerde EU-vertegenwoordiger Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa), Eiffestraße 80, 20537 Hamburg, Duitsland)

- 20 afzuigbuizen incl. druppelaars
- Buffer (vanwege mogelijke voorraadtekorten van COVID-19-gerelateerde medische accessoires, wordt buffer geleverd in 2 flessen (elk 7 mL) of 1 fles (10 mL). Beide opties zijn voldoende voor 20 vaststellingen.)**
- 1 reagenshouder
- 1 Bijsluiter

*met het conserveermiddel natriumazide: <0,1%

** Buffer met de volgende conserveermiddelen:
natriumazide: <0,1 mg/mL
De detergenten in de buffer lysisen en neutraliseren het virus.

Geen gevarenetikettering vereist volgens Verordening (EG) N° 1272/2008 CLP. De concentraties liggen onder de vrijstellingsdrempel.

5. Extra Materiaal Vereist

- Timer

6. Opslag & Stabiliteit

Testkits moeten tot de aangegeven vervaldatum worden bewaard bij 2-30°C. Testcassettes zijn stabiel tot de vervaldatum die op de foliezakjes is gedrukt. Testcassettes moeten tot gebruik in de verzegelde foliezakjes blijven. Vries de testkit niet in. Gebruik de tests niet na de op de verpakking aangegeven vervaldatum. De componenten van de testkit moeten zorgvuldig tegen besmetting worden beschermd. Gebruik geen testkitonderdelen als er tekenen zijn van microbiële besmetting of neerslag. Biologische besmetting van

doseerapparatuur, containers of reagentia kan tot onnauwkeurige resultaten leiden.

7. Waarschuwingen en Voorzorgsmaatregelen

- Uitsluitend voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik.
- Lees de testprocedure zorgvuldig door voordat u gaat testen.
- Gebruik de test niet na de vervaldatum die op de verpakking staat vermeld.
- Gebruik geen testkitonderdelen als de primaire verpakking beschadigd is.
- Tests zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Voeg geen monsters toe aan het reactiegebied (resultaatgebied).
- Raak het reactiegebied (resultaatgebied) niet aan om besmetting te voorkomen.
- Voorkom kruisbesmetting van monsters door voor elk verkregen monster een nieuw extractiebuisje te gebruiken.
- Vervang of meng geen componenten uit verschillende testkits.
- Gebruik de buffer niet als deze verkleurd of troebel is. Verkleuring of troebelheid kan een teken zijn van microbiële besmetting.
- Eet, drink of rook niet in de ruimte waar monsters en testkits worden gehanteerd.
- Draag geschikte persoonlijke beschermingsmiddelen, zoals een gezichtsmasker, isolatieschort, handschoenen en oogbescherming tijdens het afnemen, voorbereiden en testen van monsters.
- Behandel alle monsters alsof ze besmettelijke agentia bevatten. Neem de vastgestelde voorzorgsmaatregelen voor microbiologische risico's tijdens alle procedures en standaard richtlijnen in acht voor de juiste verwijdering van specimen.
- Verdere verwerking van monsters en patiëntenbeheer dienen de lokale richtlijnen en voorschriften te volgen.
- De testkit bevat producten van dierlijke oorsprong. Gecertificeerde kennis van de oorsprong en/of gezondheidsstatus van de dieren garandeert niet volledig de afwezigheid van overdraagbare ziekteverwekkers. Daarom wordt aanbevolen om deze producten te behandelen als potentieel besmettelijk en te behandelen in overeenstemming met de gebruikelijke veiligheidsmaatregelen (bv. niet inslikken of inademen).
- Temperatuur kan de testresultaten nadelig beïnvloeden.
- Gebruikte testmaterialen moeten worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

8. Afname en Bereiding van Monsters

Nasofaryngeaal monster:

- Breng het wattenstaafje in het neusgat in, parallel aan het gehemelte (niet naar boven wijzend) totdat weerstand wordt ondervonden of de afstand gelijk is aan die van het oor tot aan het neusgat van de patiënt, wat wijst op contact met de nasopharynx.
- Wrijf en rol het wattenstaafje voorzichtig. Laat het wattenstaafje enkele seconden op zijn plaats zitten om afscheidingen op te nemen.
- Verwijder het wattenstaafje langzaam terwijl u het rondraait. Monsters kunnen met hetzelfde wattenstaafje uit beide neusgaten worden genomen, maar het is niet nodig

om monsters van beide kanten te nemen als de punt verzadigd is met vloeistof uit de eerste collectie.




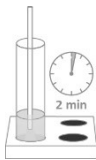
Opmerking:

- Gebruik alleen wattenstaafjes van synthetische vezels met plastic schachten. Gebruik geen calciumalginaat-wattenstaafjes of wattenstaafjes met houten schachten, aangezien deze stoffen kunnen bevatten die bepaalde virussen inactiveren en verdere testen verhinderen.
- Wattenstaafjes moeten onmiddellijk na afname worden getest. Gebruik vers afgenomen monsters voor de beste testprestaties.
- Als ze niet onmiddellijk worden getest, kunnen monsters van wattenstaafjes na afname 24 uur worden bewaard in virale transportmedia (VTM) zonder denaturerende middelen bij 2-8°C.
- Virale transportmedia (VTM) zonder denaturerende middelen en VTM met virusinactiverende middelen en geëvalueerd met de test, kunnen worden gebruikt tijdens de opslag van monsters voor de daaropvolgende antigeendetectie met behulp van de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. Om de gevoeligheid zo min mogelijk te beïnvloeden, een laag volume VTM (max. 1 mL). De testprocedure bij gebruik van virale transportmedia (VTM) is apart verkrijgbaar:
 - onder de volgende link: <https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu>
 - op aanvraag op +49 941 29010-0 of info@nal-vonminden.com

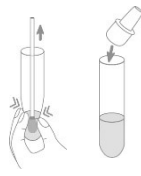


- Gebruik geen monsters die duidelijk met bloed zijn verontreinigd, aangezien dit de stroom van monsters kan verstoren en tot onnauwkeurige testresultaten kan leiden.

9. Testprocedure

Breng tests, monsters, buffer en/of controles vóór het testen op kamertemperatuur (15-30°C).


1. Plaats een schone extractiebuis met de identificatie van de patiënt of controle, in het daarvoor bestemde gebied van de reagenshouder.
2. Meng de buffer voorzichtig door de fles voorzichtig rond te draaien. 
3. Houd de bufferfles verticaal en voeg, zonder de rand van de buis aan te raken, 10 druppels toe aan de extractiebuis. 
4. Steek het wattenstaafje met het afgenomen monster in de buis. Draai het wattenstaafje rond en knijp het 10-15 keer in door de wand van de extractiebuis tegen het wattenstaafje te drukken om de antigenen van het wattenstaafje te verwijderen. 
5. Laat de oplossing 2 minuten staan. 
6. Verwijder het wattenstaafje, stevig tegen de binnenwand van de buis drukken om zoveel mogelijk vloeistof te laten ontsnappen. Gooi het wattenstaafje weg in overeenstemming

met de richtlijnen voor het omgaan met besmettelijk agentia.


7. Haal de testcassette uit de foliezak en gebruik deze zo snel mogelijk. De beste resultaten worden verkregen als de test onmiddellijk na het openen van de foliezak wordt uitgevoerd. Label de testcassette met de identificatie van de patiënt of controle. 
8. Plaats de testcassette op een schoon en vlak oppervlak. 
9. Bevestig een druppelaar aan het extractiebuisje, draai het buisje om en breng 2 druppels van de geëxtraheerde oplossing over naar elk monsterholte (S) van de testcassette.
10. Start de timer. 
11. Wacht tot de gekeurde lijn(en) verschijnen. Lees het testresultaat na precies 15 minuten af. Interpreteer het resultaat niet na meer dan 15 minuten.

10. Resultaatinterpretatie


Positief voor COVID-19 Ag:

Een gekeurde lijn ontwikkelt zich in het controlelijngedebied 'C' en een andere gekleurde lijn ontwikkelt zich in het testlijngedebied 'T'. 

Positief voor influenza virus type A:

Een gekeurde lijn ontwikkelt zich in het controlelijngedebied 'C' en een andere gekleurde lijn ontwikkelt zich in het testlijngedebied 'A'. 

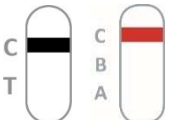
Positief voor influenza virus type B:

Een gekeurde lijn ontwikkelt zich in het controlelijngedebied 'C' en een andere gekleurde lijn ontwikkelt zich in het testlijngedebied 'B'. 

Opmerking: een combinatie van positieve resultaten voor verschillende parameters is mogelijk.

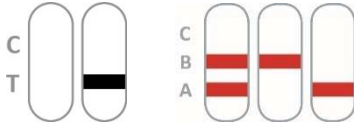
Opmerking: De kleurintensiteit in het testlijngedebied 'T', 'A' of 'B' kan variëren afhankelijk van de concentratie van SARS-CoV-2 en van virale nucleoproteïneantigenen van het type A en B van het influenza virus in het monster. Iedere kleurtint in het testlijngedebied 'T', 'A' of 'B' moet als een positief resultaat worden beschouwd. Merk op dat dit slechts een kwalitatieve test is en dat het de analytconcentratie in het monster niet kan bepalen.

Negatief:

Een gekleurde lijn ontwikkelt zich in elk controlelijngedebied 'C'. Er ontstaan geen lijnen in de testlijngedebieden 'T', 'A' en 'B'. 

Ongeldig

De controlelijn 'C' verschijnt niet. Resultaten van een test die op de gespecificeerde leestijd geen controlelijn heeft opgeleverd, moeten worden weggegooid. Controleer de procedure en herhaal de test met een nieuwe testcassette. Als het probleem aanhoudt, stop dan onmiddellijk met het gebruik van de testkit en neem contact op met uw distributeur.



Onvoldoende monstervolume, onjuiste bedieningsprocedure of verlopen tests zijn de meest waarschijnlijke redenen voor het falen van de controlelijn.

11. Kwaliteitscontrole

Een interne procedurecontrole is opgenomen in de testcassette:

Een gekleurde lijn die zich ontwikkelt in elk controlelijngedebied 'C' wordt beschouwd als een interne procedurele controle. Het bevestigt voldoende monstervolume, adequate membraanafvoer en correcte proceduretechniek.

Goede Laboratoriumpraktijken (GLP) bevelen het gebruik van externe controlematerialen aan om een goede werking van de testkit te garanderen.

12. Limieten

- De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is alleen voor professioneel diagnostisch gebruik *in-vitro*. De test mag alleen worden gebruikt voor de kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 en griepvirus type A en B virale nucleoproteïne-antigenen in menselijke nasofaryngeale monsters. Noch de kwantitatieve waarde, noch de snelheid van toename/afname van de concentratie van SARS-CoV-2 en virale nucleoproteïneantigenen van het type A en B van influenzavirus kunnen met deze kwalitatieve test worden bepaald.
- De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test detecteert alleen de aanwezigheid van SARS-CoV-2 en virale nucleoproteïneantigenen van het influenzavirus type A en B in monsters en mag niet worden gebruikt als het enige criterium voor een diagnose van COVID-19 en influenza A of B.
- Zowel levensvatbare als niet-levensvatbare SARS-CoV-2-virussen en influenzavirussen type A en B kunnen worden gedetecteerd met behulp van de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test.
- De secties 'Afname en bereiding van monsters' net zoals 'Testprocedure' moeten tijdens het testen nauwgezet worden gevolgd. Als u deze niet opvolgt, kan dit leiden tot onnauwkeurige testresultaten omdat de antigeenconcentratie in het wattenstaafje sterk afhankelijk is van de juiste procedure.
- Zoals bij alle diagnostische tests, moeten alle resultaten worden geïnterpreteerd in combinatie met andere klinische informatie waarover de arts beschikt.

- Tijdens SARS-CoV-2- of influenza A- of B-infectie kan de concentratie van virale nucleoproteïne-antigenen onder de detectielimiet van de test komen.
- Als het testresultaat negatief is en de klinische symptomen aanhouden, worden aanvullende tests met andere klinische methoden aanbevolen. Een negatief resultaat sluit op geen enkel moment de mogelijkheid van een SARS-CoV-2 of influenza A- of B-infectie uit en dient te worden bevestigd via moleculaire assay.
- In overleg met nationale of lokale volksgezondheidsinstanties zijn aanvullende tests vereist om onderscheid te maken tussen specifieke influenzavirus A- en B-subtypen of -stammen.
- Monoklonale antilichamen kunnen influenza A-virusantigenen die kleine aminozuurveranderingen hebben ondergaan in het epitooptgebied mogelijk niet of minder gevoelig detecteren.
- Persoon die nasaal toegediend influenza A-vaccin hebben gekregen, kunnen tot drie dagen na vaccinatie positieve testresultaten hebben.
- Positieve resultaten sluiten co-infecties met andere pathogenen niet uit.
- Kinderen scheiden het griepvirus in de regel overvloediger en voor langere tijd uit dan volwassenen. Daarom kan het testen van specimens van volwassenen vaak een lagere gevoeligheid opleveren dan het testen van specimens van kinderen.
- Positieve en negatieve voorspellende waarden zijn sterk afhankelijk van de prevalentie. Bij het interpreteren van diagnostische testresultaten moet rekening worden gehouden met de lokale prevalentie.

13. Verwachte Waardes

SARS-CoV-2-virusdeeltjes zijn normaal gesproken aanwezig in de luchtwegen van COVID-19-patiënten. Een positief testresultaat kan wijzen op een acute infectie. Virusconcentraties in nasofaryngeale uitstrijkjes kunnen variëren in de loop van de ziekte en kunnen onder de detectielimiet van snelle tests vallen, ook al vertonen patiënten nog steeds symptomen. Omgekeerd kan het virus zelfs bij herstellende patiënten gedurende lange tijd detecteerbaar blijven. Eventuele besmettelijkheid van proefpersonen kan op basis van negatieve testresultaten niet worden uitgesloten. Gemiddeld raakt 3 tot 10% van de niet-gevaccineerde volwassenen elk jaar geïnfecteerd met influenza (het aantal infecties varieert aanzienlijk, afhankelijk van de momenteel meest voorkomende stammen). Een positief sneltestresultaat kan wijzen op de aanwezigheid van virale nucleoproteïneantigenen van influenzavirus type A en/of B in het monstermateriaal, wat duidt op een acute infectie met influenza A en/of B. Omdat patiënten ook co-infecties kunnen krijgen met andere ernstige respiratoire ziekten, wordt aanvullend testen op andere virale en bacteriële infectieuze agentia aanbevolen.

14. Prestatiekenmerken

Klinische prestaties (monsters geëxtraheerd in buffer zonder VTM)

Diagnostische gevoeligheid en specificiteit

De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is geëvalueerd met klinische monsters waarvan de status is bevestigd met RT-PCR (C_t gamma positief: 20-37). De gevoeligheid voor SARS-CoV-2 werd berekend voor het bereik van hoge tot gemiddelde virale belasting (C_t 20-30) en van hoge tot zeer lage virale belasting (C_t 20-37).

De resultaten zijn weergegeven in de volgende tabellen.

NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-30			
		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	120	0	120
	Negatief	3	161	164
Totaal	123	161	284	

Diagnostische gevoeligheid (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*

Algemene overeenkomst (C_t 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)*

Diagnostische specificiteit: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR, C _t 20-37			
		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	150	0	150
	Negatief	37	161	198
Totaal	187	161	348	

Diagnostische gevoeligheid (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*

Algemene overeenkomst (C_t 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)*

Diagnostische specificiteit: >99,9% (97,7% - 100%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

Om de sterke afhankelijkheid van de diagnostische gevoeligheid van de virale belasting aan te tonen, toont de volgende tabel de SARS-CoV-2-gevoeligheid voor verschillende C_t-waardebereiken van de referentie-PCR:

C _t bereik	Gevoeligheid
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Houd er rekening mee dat C_t-waarden kunnen variëren tussen verschillende PCR-systemen bij dezelfde virusconcentratie.

In totaal werden 190 nasofaryngeale uitstrijkjes van patiënten met een vermoedelijke virale influenza A-infectie getest met de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. Van deze monsters werden er 78 als positief bevestigd en 112 als negatief door celkweek.

De resultaten worden in de volgende nakomingstabel weergegeven:

NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (Influenza A)	Celcultuur			
		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	65	9	74
	Negatief	13	103	116
Totaal	78	112	190	

Positieve overeenkomst met celkweek: 83,3% (73,5% - 90%)*

Negatieve overeenkomst met celkweek: 92% (85,4% - 95,7%)*

Totale overeenkomst met celkweek: 88,4% (83,1% - 92,2%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

In totaal werden 190 nasofaryngeale uitstrijkjes van patiënten met een vermoedelijke virale influenza A-infectie getest met de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test. Van deze monsters werden er 85 als positief bevestigd en 105 als negatief door celkweek.

De resultaten worden in de volgende nakomingstabel weergegeven:

NADAL® COVID-19 Ag+ Influenza A/B Test (Influenza B)	Celcultuur			
		Positief	Negatief	Totaal
	Positief	70	6	76
	Negatief	15	99	114
Totaal	85	105	190	

Positieve overeenkomst met celkweek: 82,4% (72,9% - 89%)*

Negatieve overeenkomst met celkweek: 94,3% (88,1% - 97,4%)*

Totale overeenkomst met celkweek: 88,9% (83,7% - 92,7%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

Analytische prestatie

Analytische gevoeligheidsstudie (detectielimiet)

De detectielimiet van de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is $2 \times 10^{2,4}$ TCID₅₀/mL en werd bepaald met een SARS-CoV-2-controle met een bekende virustiter.

De detectielimiet van de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test is 0,4 ng/mL voor recombinant SARS-CoV-2-nucleoproteïne.

Concentraties die zijn bepaald als de detectielimiet voor elke geteste influenza A/B-stam, worden hieronder vermeld:

Influenza A: A2/Aichi/2/68(H3N2), $2,3 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

Influenza B: Hong Kong 5/72, $3,5 \times 10^3$ CEID₅₀/test*

*CEID₅₀: Infectieuze Dosis Kippenembryo's

Interfererende stoffen

De volgende stoffen, die normaal gesproken aanwezig zijn in ademhalingsmonsters of kunstmatig in de luchtwegen worden ingebracht, werden beoordeeld bij de hieronder vermelde concentraties en vertoonden geen interferentie met de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test.

Stof	Concentratie	Stof	Concentratie
3 OTC (Over-The-Counter)-neussprays	10%	Guaiacol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC-mondspoelingen	10%	Mucine	1%
3 OTC-keelpijnvloeistoffen	10%	Mupirocine	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL
Acetylsalicylzuur	20 mg/mL	Fenylefrine	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenylpropanolamine	20 mg/mL
Chloorfeniramine	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextromethorfaan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difeenhydramine	5 mg/mL	Tobramycine	40 mg/mL
Doxylaminesuccinaat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Kruisreactiviteit

Monsters verrijkt met de volgende pathogenen werden getest met behulp van de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (linkerkant van de testcassette: COVID-19 Ag-test):

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mazelenvirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Victoria-lijn, influenza B Yamagata-lijn, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratoir syncytieel virus, adenovirus, parainfluenzavirus type 1, 2, 3, humaan metapneumovirus, rhinovirus, coxsackievirus type A16, norovirus, bofvirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* groep C, *Staphylococcus aureus*.

Er werd geen kruisreactiviteit met de monsters waargenomen bij testen met de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (linkerkant van de testcassette: COVID-19 Ag-test).

Monsters verrijkt met de volgende pathogenen werden getest met behulp van de NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test (rechterkant van de testcassette: Influenza A/B-test):

Humaan adenovirus B, C; adenovirus type 10, 18; coxsackievirus type A9, B5; menselijk herpesvirus type 2, 5; herpes simplex-virus type 1; menselijk rhinovirus type 2, 14, 16; bof virus; Murine respirovirus; respiratoir syncytieel virus; Rubella-virus; SARS-CoV-2, humaan coronavirus OC43; echovirus type 2, 3, 6; mazelenvirus; parainfluenza-virus type 2, 3; varicella-zoster-virus.

Acinetobacter calcoaceticus, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bordetella parapertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*,

Corynebacterium diphtheriae, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Nocardia asteroides*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia liquefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, groepen A, B, C, F, G *Streptococcus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Yersinia enterocolitica*.

Precisie

Herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid

De nauwkeurigheid voor SARS-CoV-2 en Influenza A/B werd vastgesteld door het testen van 10 replica's van negatieve, laag-positieve en hoog-positieve controles.

Reproduceerbaarheid voor SARS-CoV-2 werd vastgesteld door drievoudige testen van negatieve, laag- en hoog-positieve controles. De tests werden uitgevoerd door 3 operators met behulp van 3 onafhankelijke NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testpartijen op 3 verschillende locaties op 5 afzonderlijke dagen.




Reproduceerbaarheid voor influenza A/B werd vastgesteld door 10 replica's van negatieve, laag- en hoog-positieve controles te testen. De tests werden uitgevoerd met behulp van 3 onafhankelijke NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Testpartijen.











De NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B Test toonde aanvaardbare herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid aan. De negatieve en positieve waarden werden >99% van de tijd correct geïdentificeerd.

15. Referenties

- 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. 0, 2020-11-10 Tr. ag.

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 nøyte
	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	Temperatur-begränsning	Temperatuurlimiet	Temperatur-begrænsning	Temperatur begrensning
	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	Luettelonumero	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

