new art laboratories

NADAL® COVID-19 Ag Test (test cassette)

REF 243103N-25PA



de	Gebrauchsanweisung	2
en	Instructions for use	7
fr	Instructions d'utilisation	12
es	Instrucciones de uso	17
it	Istruzioni per l'uso	22
pl	Sposób użycia	27
pt	Instruções de Utilização	32
cs	Návod k použití	27
fi	Käyttöohje	42
sv	Användarinstruktioner	47
da	Brugervejledning	52
no	Bruksanvisning	57
nl	Gebruiksaanwijzing	62
ro	Instrucțiuni de utilizare	67
bg	Инстукции за употреба	72
	Symbols	78
	Our Teams	80

IVD CE

nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12
47445 Moers
Germany

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

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

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

Director:
Lukas Eder

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

Version 1.1, 2022-08-08

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® COVID-19 Ag Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von viralen SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Antigenen in humanen nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Proben (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose einer Infektion mit SARS-CoV-2 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 Test ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

COVID-19 *(Coronavirus 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. Diese Tröpfchen können entweder direkt von anderen Menschen aufgenommen werden oder können auch Oberflächen kontaminieren, die dann für mehrere Tage infektiös sein können. Schätzungen für die Inkubationszeit von COVID-19 liegen zwischen 1 und 14 Tagen, in denen Menschen bereits infektiös sein können ohne Krankheitssymptome aufzuweisen.

3. Testprinzip

Der NADAL® COVID-19 Ag Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von viralen SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Antigenen in humanen nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Proben.

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

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

4. Bestandteile der Testpackung

- 25 NADAL® COVID-19 Ag Testkassetten*
- Gemäß 93/42/EWG mitgeliefertes zusätzliches Material:
  Aufgrund möglicher Lieferengpässe bei medizinischen COVID-19-Zubehörprodukten, ist es möglich, dass der Abstrichtupfer-Hersteller wechselt. Daher stammen die beigelegten Abstrichtupfer von einem der unten aufgelisteten Hersteller.
  a) 25 sterile Abstrichtupfer, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (bevollmächtigter EU-Repräsentant EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterile Abstrichtupfer, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
  Jiangsu 225109 China (bevollmächtigter EU-Repräsentant Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Deutschland)
  c) 25 sterile Abstrichtupfer, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (bevollmächtigter EU-Repräsentant WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterile Abstrichtupfer, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 Extraktionsröhrchen mit Puffer „Buffer“ (je 400 µL)**, inkl. Tropfaufsätze
- 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 Dosiervorrichtungen, 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 Kontaminierung 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 umgegangen wird.
- Tragen Sie bei Probennahme, 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 zu COVID-19 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. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Nasale Proben:

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

Oropharyngeale Proben:

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

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 Schaft aus Kunststoff. Verwenden Sie keine Calciumalginat-Tupfer oder Tupfer mit Holzschaft, da diese Substanzen enthalten können, die einige Viren inaktivieren und eine weitere Testung verhindern.
- Abstrichproben sollten sofort nach der Entnahme getestet werden. Verwenden Sie frisch entnommene Proben für die beste Testleistung.
- Wenn 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 Tests verwendet

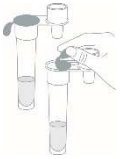
werden. Um die Sensitivität möglichst wenig zu beeinflussen, wird ein niedriges Volumen von VTM (max. 1 mL) empfohlen. Die Testdurchführung bei Verwendung von viralen Transportmedien (VTM) ist separat verfügbar:

- unter dem folgenden Link: https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu
- per Anfrage an +49 941 29010-0 oder info@nal-vonminden.com

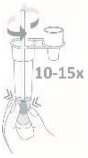
- Verwenden Sie keine Proben, die offensichtlich mit Blut kontaminiert sind, da dies den Probenfluss stören und zu falschen Testergebnissen führen kann.

9. Testdurchführung

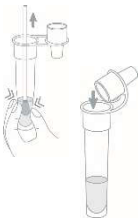
Bringen Sie alle Tests, Proben, Extraktionsröhrchen mit Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).



1. Halten Sie ein mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation gekennzeichnetes Röhrchen senkrecht. Ziehen Sie die Alufolie vom Röhrchen ab.
2. Geben Sie den Abstrichtupfer mit der entnommenen Probe in das Röhrchen. Drehen Sie den Tupfer und drücken Sie ihn mindestens 10-15 Mal, indem Sie die Wand des Extraktionsröhrchens gegen den Tupfer zusammenpressen, um die im Tupfer enthaltenen Antigene zu extrahieren.



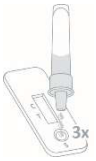
3. Entnehmen Sie den Abstrichtupfer und drücken Sie ihn dabei fest gegen die Röhrchenwand, um so viel Flüssigkeit wie möglich aus dem Abstrichtupfer auszudrücken. Entsorgen Sie den Abstrichtupfer gemäß den Richtlinien zum Umgang mit infektiösen Erregern.



4. Setzen Sie einen Tropfaufsatz auf das Röhrchen auf.
5. Platzieren Sie das Röhrchen in den vorgesehenen Bereich des Reagenzienhalters.
6. 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.



7. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.
8. Drehen Sie das Röhrchen um und geben Sie 3 Tropfen der extrahierten Lösung in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.

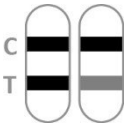


9. Starten Sie den Timer.
10. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach 15 Minuten aus. Nach mehr als 20 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



10. Testauswertung

Positiv:



Zwei farbige Linien erscheinen im Ergebnisfenster. Eine Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere Linie erscheint im Testlinienbereich (T).

Hinweis:

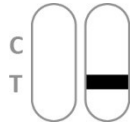
Die Farbintensität im Testlinienbereich (T) kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Konzentration der viralen SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Antigene variieren. Jede Farbtönung im Testlinienbereich (T) sollte als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um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

Negativ:



Es erscheint nur eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie.

Ungültig:



Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von Tests, die nach der festgelegten Auswertezeit 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 im 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 Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt und sollte nur zum qualitativen Nachweis von viralen SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Antigenen in humanen nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Proben verwendet werden. Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate/Senkungsrate der Konzentration der viralen SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Antigenen kann mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- Der NADAL® COVID-19 Ag Test zeigt nur das Vorhandensein von viralen SARS-CoV-2 Nukleoprotein-Antigenen in der

Probe und sollte nicht als einziges Kriterium für eine Diagnose von COVID-19 verwendet werden.

- Es können sowohl lebensfähige als auch nicht lebensfähige SARS-CoV-2-Viren mit dem NADAL® COVID-19 Ag 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-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-Infektion aus und sollte mit einem molekularen Test bestätigt werden.
- Positive und negative Vorhersagewerte sind stark von der Prävalenz abhängig. Die lokale Prävalenz sollte bei der Auswertung der diagnostischen Testergebnisse berücksichtigt werden.
- Positive Ergebnisse schließen Koinfektionen mit anderen Krankheitserregern (z. B. Influenzavirus A/B) nicht aus.

13. Erwartete Werte

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

14. Leistungsmerkmale des Tests

Klinische Leistungsmerkmale (im Puffer extrahierte Proben ohne VTM)

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® COVID-19 Ag Test wurde mit klinischen naso- und oropharyngealen Abstrichproben evaluiert, deren Status mittels RT-PCR bestätigt wurde (C_t-Bereich positiv: 20-37). Die Sensitivität 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.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positiv	Negativ	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	120	0	120
	Negativ	3	726	729
	Total	123	726	849

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

Gesamtübereinstimmung (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Diagnostische Spezifität: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% Konfidenzintervall

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positiv	Negativ	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	150	0	150
	Negativ	37	726	763
	Total	187	726	913

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

Gesamtübereinstimmung (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Diagnostische Spezifität: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% Konfidenzintervall

Um die starke Abhängigkeit der diagnostischen Sensitivität von der Virenlast zu zeigen, ist in der folgenden Tabelle die 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.

In einer zusätzlichen Studie wurde der NADAL® COVID-19 Ag Test mit klinischen nasalen Abstrichproben evaluiert, deren Status mittels RT-PCR bestätigt wurde. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positiv	Negativ	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	96	0	96
	Negativ	6	138	144
	Total	102	138	240

Diagnostische Sensitivität (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Gesamtübereinstimmung (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Diagnostische Spezifität: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% Konfidenzintervall

Die Spezifität des NADAL® COVID-19 Ag Tests wurde außerdem mit 105 nasalen Abstrichproben von asymptomatischen Testpersonen überprüft. Der NADAL® COVID-19 Ag Test erkannte 105 von 105 Proben als richtig negativ (Spezifität >99,9%).

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze des NADAL® COVID-19 Ag Tests liegt bei $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL und wurde mit einer SARS-CoV-2-Kontrolle mit einem bekannten Virustiter bestimmt.

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

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 Test.

Substanz	Konzentration	Substanz	Konzentration
3 OTC-Nasensprays	**10%**	**Guaiacol Glyceryl Ether**	**20 mg/mL**
3 OTC-Mundspülungen	**10%**	**Mucin**	**1%**
3 OTC-Halstropfen	**10%**	**Mupirocin**	**250 µg/mL**
4-acetamidophenol	**10 mg/mL**	**Oxymetazolin**	**10 mg/mL**
Acetylsalicylsäure	**20 mg/mL**	**Phenylephrin**	**10 mg/mL**
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 und mikrobielle/virale Interferenz

SARS-CoV-2-negative und -positive Proben wurden mit den folgenden Krankheitserregern versetzt und mit dem NADAL® COVID-19 Ag Test getestet:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, Masernvirus, *Streptococcus pneumoniae,* Epstein-Barr-Virus*, Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* 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, 4, 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 Test wurde keine Kreuzreaktivität oder mikrobielle/virale Interferenz mit den Proben beobachtet.

Präzision

Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit

Die Präzision wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen, schwach und stark positiven Kontrollen bestimmt.

Die Reproduzierbarkeit 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 Tests an 3 verschiedenen Standorten durchgeführt.

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

15. Referenzen

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.

Rev. 1, 2022-08-08 OM

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Intended Use

The NADAL® COVID-19 Ag Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of SARS-CoV-2 viral nucleoprotein antigens in human nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal specimens (see section 12 'Limitations'). This test is intended for use as an aid in the diagnosis of infections with SARS-CoV-2. 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 Test is designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

COVID-19 (Coronavirus disease) is an infectious disease caused by the recently discovered coronavirus SARS-CoV-2. The most common symptoms of COVID-19 are a fever, dry cough, fatigue, sputum production, shortness of breath, a sore throat and headaches. Some patients may experience myalgia, chills, nausea, nasal congestion and diarrhoea. These symptoms begin gradually and are mild in most cases. Some individuals 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 become seriously ill and develop 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. These droplets can be inhaled or ingested directly by other people or can contaminate surfaces, which can then be infectious for several days. 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.

3. Test Principle

The NADAL® COVID-19 Ag Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of SARS-CoV-2 viral nucleoprotein antigens in human nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal specimens.

Anti-SARS-CoV-2 antibodies are immobilised in the test line region (T) of the membrane. A specimen is added to an extraction tube containing buffer in order to release SARS-CoV-2 antigens. During the test, extracted antigens bind to anti-SARS-CoV-2 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 in the test line region (T). Excess coloured particles are captured in the control line region (C). The presence of a coloured line in the test line region (T) indicates a positive result. The absence of a coloured line in the test line region (T) indicates a negative result.

The formation of a coloured line in the 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

- 25 NADAL® COVID-19 Ag 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) 25 sterile swabs, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (authorised EU representative EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterile swabs, CE 0197
  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) 25 sterile swabs, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (authorised EU representative WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterile swabs, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 extraction tubes containing buffer (400 µL each)**, incl. dropper caps
- 1 reagent holder
- 1 package insert

*containing the preservative sodium azide: <0.1%

**Buffer containing the following preservative: 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) Nº 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 COVID-19 guidelines and regulations.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be disposed of according to local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

Nasal specimen:

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

Oropharyngeal specimen:

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

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 Test. In order to influence the sensitivity as little as possible, a low volume of VTM (max. 1 mL) is recommended. 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

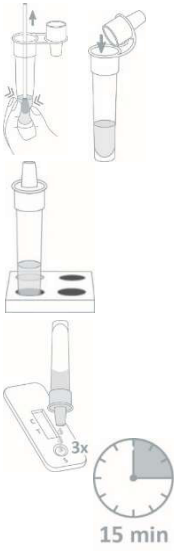
Bring tests, specimens, extraction tubes containing buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.



1. Hold an extraction tube containing buffer and labelled with the patient or control identification vertically. Peel off the aluminum foil from the tube.
2. Insert the swab with the collected specimen into the tube. Swirl the swab and squeeze it at least 10-15 times by compressing the wall of the extraction tube against the swab to extract the antigens contained in the swab.
3. Remove the swab, pressing it firmly against the wall of the tube to release

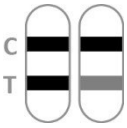
as much liquid as possible. Dispose of the swab in accordance with guidelines for the handling of infectious agents.

4. Attach a dropper cap to the tube.
5. Place the tube into the designated area of the reagent holder.
6. 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.
7. Place the test cassette on a clean and level surface.
8. Invert the tube and transfer 3 drops of the extracted solution to the specimen well (S) of the test cassette.
9. Start the timer.
10. Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after 15 minutes. Do not interpret the result after more than 20 minutes.



10. Result Interpretation

Positive:
Two coloured lines appear in the result area. One line appears in the control line region (C) and the other line appears in the test line region (T).

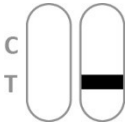


Note: The colour intensity in the test line region (T) may vary depending on the concentration of SARS-CoV-2 viral nucleoprotein antigens in the specimen. Any shade of colour in the test line region (T) should be considered a positive result. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the analyte concentration in the specimen.

Negative:
Only one coloured line appears in the control line region (C). No coloured line appears in the test line region (T).



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 appearing in the 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 Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. It should be used for the qualitative detection of SARS-CoV-2 viral nucleoprotein antigens in human nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal specimens only. Neither the quantitative value nor the rate of increase/decrease in the concentration of SARS-CoV-2 viral nucleoprotein antigens can be determined with this qualitative test.
- The NADAL® COVID-19 Ag Test only detects the presence of SARS-CoV-2 viral nucleoprotein antigens in specimens and should not be used as the sole criterion for a diagnosis of COVID-19.
- Both viable and non-viable SARS-CoV-2 viruses can be detected using the NADAL® COVID-19 Ag 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 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 infection and should be confirmed via molecular assay.
- Positive and negative predictive values are highly dependent on prevalence. The local prevalence should be taken into consideration when interpreting diagnostic test results.
- Positive results do not preclude co-infections with other pathogens (e.g. influenza virus A/B).

13. Expected Values

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

14. Performance Characteristics

Clinical performance (specimens extracted in buffer without VTM)

Diagnostic sensitivity and specificity

The NADAL® COVID-19 Ag Test was evaluated with clinical nasopharyngeal and oropharyngeal swab specimens whose status was confirmed using RT-PCR (C_t range positive: 20-37). The sensitivity 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.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positive	Negative	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positive	120	0	120
	Negative	3	726	729
	Total	123	726	849

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

Overall agreement (C_t 20-30): 99.7% (99.0% - 99.9%)*

Diagnostic specificity: >99.9% (99.5% - 100%)*

*95% confidence interval

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positive	Negative	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positive	150	0	150
	Negative	37	726	763
	Total	187	726	913

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

Overall agreement (C_t 20-37): 96.0% (94.5% - 97.1%)*

Diagnostic specificity: >99.9% (99.5% - 100%)*

*95% confidence interval

In order to show the strong dependence of the diagnostic sensitivity on the viral load, the following table demonstrates the 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.

In an additional study, the NADAL® COVID-19 Ag Test was evaluated with clinical nasal swab specimens whose status was confirmed using RT-PCR. The results are presented in the following table.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positive	Negative	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positive	96	0	96
	Negative	6	138	144
	Total	102	138	240

Diagnostic sensitivity (C_t <30): 94.12% (87.64% - 97.81%)*

Overall agreement (C_t <30): 97.50% (94.64% - 99.08%)*

Diagnostic specificity: >99.9% (97.36% - 100%)*

*95% confidence interval

The specificity of the NADAL® COVID-19 Ag Test was also evaluated with 105 nasal swab specimens from asymptomatic test subjects. The NADAL® COVID-19 Ag Test identified 105 out of 105 specimens as true negative (specificity >99.9%).

Detection limit

The detection limit of the NADAL® COVID-19 Ag Test is $2 \times 10^{2.4}$ $TCID_{50}$/mL and was determined with a SARS-CoV-2 control with a known virus titre.

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

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 Test.

Substance	Concentration	Substance	Concentration
3 OTC nasal sprays	10%	Guaiacol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC mouthwashes	10%	Mucin	1%
3 OTC sore throat liquids	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamido-phenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL
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 and microbial/viral interference

SARS-CoV-2 negative and positive specimens spiked with the following pathogens were tested using the NADAL® COVID-19 Ag Test:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, measles virus, *Streptococcus pneumoniae,* Epstein-Barr virus, *Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* 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, 4, human metapneumovirus, rhinovirus, coxsackievirus type A16, norovirus, mumps virus, *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* group C, *Staphylococcus aureus.*

No cross-reactivity or microbial/viral interference with the specimens was observed when tested using the NADAL® COVID-19 Ag Test.

Precision

Repeatability and reproducibility

Precision was established by testing 10 replicates of negative, low positive and high positive controls.

Reproducibility 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 test lots at 3 different sites on 5 separate days.

The NADAL® COVID-19 Ag 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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 OM

NADAL® COVID-19 Ag Test (Réf. 243103N-25PA)

1. Domaine d'application

Le test NADAL® COVID-19 Ag est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 dans des échantillons humains nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés (Cf Chapitre 12 : « Limites du test »). Ce test est une aide au diagnostic des infections au SARS-CoV-2. Il est à noter que la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux peut varier 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 est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

La COVID-19 *(Coronavirus disease)* est une maladie infectieuse provoquée par le Coronavirus SARS-CoV-2 récemment découvert. Les symptômes les plus courants de la COVID-19 sont : fièvre, toux sèche, fatigue, expectoration, dyspnée, 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 contaminées (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 toussent, éternuent ou parlent. Ces gouttelettes peuvent être inhalées ou ingérées directement par d'autres personnes, ou peuvent contaminer des surfaces qui peuvent ensuite être infectieuses pendant plusieurs jours. La période d'incubation de la COVID-19 est estimée de 1 à 14 jours, période pendant laquelle les personnes peuvent être contagieuses sans présenter de symptômes de la maladie.

3. Principe du test

Le test NADAL® COVID-19 Ag est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 dans des échantillons humains nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés.

Les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont immobilisés dans la zone de test (T) de la membrane. Un échantillon est ajouté à un tube d'extraction contenant un tampon, afin de libérer les antigènes du SARS-CoV-2. Pendant le test, les antigènes extraits se lient aux anticorps anti-SARS-CoV-2 qui sont conjugués à des particules colorées immobilisées sur la zone de dépôt de l'échantillon de la cassette. Le mélange migre 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 dans la zone de test (T). Les particules colorées excédentaires sont immobilisées dans la zone de contrôle (C). La présence d'une ligne colorée dans la zone de test (T) indique un résultat positif. L'absence d'une ligne colorée dans la zone de test (T) 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. Réactifs et matériel fournis

- 25 cassettes NADAL® COVID-19 Ag*
- Matériel fourni selon 93/42/CEE :
  En raison d'éventuelles pénuries de produits médicaux accessoires en lien avec la COVID-19, le fabricant de l'écouvillon est susceptible de changer. Par conséquent, les écouvillons fournis proviennent de l'un des fabricants énumérés ci-dessous.
  a) 25 écouvillons stériles, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (Représentant UE autorisé EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 écouvillons stériles, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
  Jiangsu 225109 China (Représentant UE autorisé Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 écouvillons stériles, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (Représentant UE autorisé WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 écouvillons stériles, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 tubes d'extraction avec solution tampon « Buffer » (400 µL chacune)** et bouchons compte-gouttes intégrés
- 1 support pour tube de réactif
- 1 notice d'utilisation

*Contient de l'azide de sodium comme conservateur : <0,1%
**La solution tampon contient de l'azide de sodium comme conservateur : <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 stabilité

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

7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire la notice d'utilisation attentivement avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après expiration de la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne pas utiliser les composants des kits 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.
- Porter un équipement de protection individuelle approprié, tel qu'un masque facial, une blouse, des gants et des lunettes de protection pendant le prélèvement des échantillons, la préparation et la procédure de test.
- Manipuler tous les échantillons comme de potentiels composants infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques biologiques 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 suivre les directives et réglementations COVID-19 locales.
- Le kit de 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 et préparation des échantillons

Prélèvement nasal :

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

Prélèvement oropharyngé :

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

Prélèvement nasopharyngé :

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

Remarque :

- Utiliser uniquement des écouvillons en fibres synthétiques avec des tiges en plastique. Ne pas utiliser d'écouvillon en alginate de calcium ou d'écouvillon avec des tiges en bois, car ils peuvent contenir des substances qui inactivent certains virus et empêchent la réalisation d'autres tests.
- Les écouvillons doivent être testés immédiatement après le prélèvement. Utiliser des échantillons fraîchement prélevés pour obtenir les meilleures performances de test.
- S'ils ne sont pas testés immédiatement, les écouvillons peuvent être conservés dans un milieu de transport viral (VTM) sans agents dénaturants, entre 2°C et 8°C, pendant 24 heures après le prélèvement.
- Les milieux de transport viraux (VTM, Viral Transport Media) sans agents dénaturants, ainsi que les VTM avec agents d'inactivation de virus et évalués avec le test, peuvent être utilisés pour la conservation des échantillons en vue d'une détection ultérieure d'antigènes à l'aide du test NADAL® COVID-19 Ag. Afin d'influencer le moins possible la sensibilité, il est recommandé d'utiliser un faible volume de VTM (maximum 1 mL). La procédure de test complémentaire lors de l'utilisation d'un milieu de transport viral (VTM) est disponible :

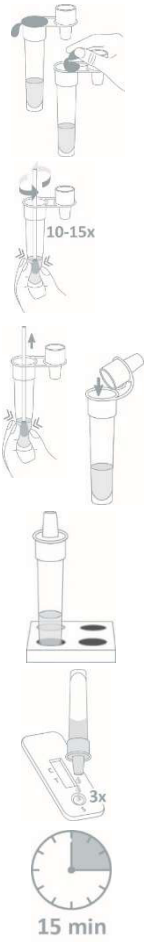
- sous le lien suivant : https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu
- sur demande au +49 941 29010-754 ou à dept.ventes@nal-vonminden.fr

- 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

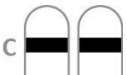
Amener tous les tests, échantillons, tubes d'extraction contenant la solution tampon et/ou contrôles à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant la réalisation du test.

1. Tenir verticalement un tube d'extraction contenant la solution tampon, étiqueté avec l'identification du patient ou du contrôle. Retirer du tube l'opercule en aluminium.
2. Insérer l'écouvillon avec l'échantillon prélevé dans le tube. Faire tourner l'écouvillon et le presser au moins 10-15 fois en comprimant la paroi du tube d'extraction contre l'écouvillon pour extraire les antigènes contenus dans l'écouvillon.
3. Retirer l'écouvillon, en le pressant fermement contre la paroi du tube pour libérer autant de liquide que possible. Éliminer l'écouvillon conformément aux directives relatives à la manipulation des agents infectieux.
4. Fixer un bouchon compte-gouttes sur le tube.
5. Placer le tube dans la zone désignée du support pour tube de prélèvement.
6. 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.
7. Placer la cassette de test sur une surface propre et plane.
8. Retourner le tube et déposer 3 gouttes de la solution extraite dans le puits de dépôt (S) de la cassette.
9. Démarrer le chronomètre.
10. Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Lire le résultat du test après 15 minutes. Ne plus interpréter le résultat après plus de 20 minutes.



10. Interprétation des résultats

Positif :
Deux lignes de couleur apparaissent dans la fenêtre de lecture. Une ligne apparaît dans la zone de contrôle (C) et une autre ligne apparaît dans la zone de test (T).



Remarque : L'intensité de couleur de la ligne dans la zone de test (T) peut varier en fonction de la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 présents dans l'échantillon. Toute apparition de couleur dans la zone de test (T) 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 seule ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle (C). Aucune ligne colorée n'apparaît dans la zone de test (T).



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 imparti, 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, une procédure incorrecte ou des test périmés 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 au niveau de la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Elle confirme que le volume d'échantillon est suffisant, que la membrane a été suffisamment imbibée et que la manipulation a été effectuée correctement.

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 est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel. Il ne doit être utilisé que pour la détection qualitative des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 dans des échantillons humains nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés. Ce test qualitatif ne permet ni de déterminer la valeur quantitative, ni le taux d'augmentation/diminution de la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2.
- Le test NADAL® COVID-19 Ag ne détecte que la présence d'antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 dans les échantillons, et ne peut être employé comme seul critère de diagnostic de la COVID-19.
- Le test NADAL® COVID-19 Ag permet de détecter les virus du SARS-CoV-2, qu'ils soient viables ou non.
- Les sections "Recueil et préparation des échantillons" et "Procédure de test" doivent être suivies attentivement lors du test. Leur non-respect peut entraîner des résultats de test inexacts, car la concentration d'antigène dans l'écouvillon dépend fortement du bon suivi de la procédure.
- 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, la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux peut être inférieure à la limite de détection du test.
- Si le résultat du test est négatif, mais que les symptômes cliniques persistent, il est recommandé de réitérer le test avec d'autres méthodes cliniques de diagnostic. Un résultat négatif n'exclut à aucun moment la possibilité d'une infection au SARS-CoV-2 et doit être confirmé par un test moléculaire.
- 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.
- Des résultats positifs n'excluent pas les co-infections avec d'autres agents pathogènes (par exemple, le virus Influenza A/B).

13. Valeurs attendues

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

14. Performances du test

Performances cliniques (échantillons extraits dans un tampon sans VTM)

Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® COVID-19 Ag a été évalué avec des échantillons cliniques nasopharyngés et oropharyngés dont le statut a été confirmé par RT-PCR (plage positive C_t : 20-37). La sensibilité a été calculée sur une plage de charges virales élevées à moyennes (C_t 20-30) et de charges virales élevées à très faibles (C_t 20-37). Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positif	Négatif	Total
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positif	120	0	120
	Négatif	3	726	729
	Total	123	726	849

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

Concordance totale (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Spécificité diagnostique : >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% intervalle de confiance

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positif	Négatif	Total
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positif	150	0	150
	Négatif	37	726	763
	Total	187	726	913

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

Concordance totale (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Spécificité diagnostique : >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% intervalle de confiance

Afin de montrer la forte dépendance de la sensibilité du diagnostic à la charge virale, le tableau suivant montre la sensibilité pour différentes plages de valeurs C_t de la PCR de référence :

Plage 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 les différents systèmes PCR à la même concentration de virus.

Dans une étude supplémentaire, le test NADAL® COVID-19 Ag a été évalué avec des échantillons cliniques nasaux dont le statut a été confirmé par RT-PCR. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positif	Négatif	Total
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positif	96	0	96
	Négatif	6	138	144
	Total	102	138	240

Sensibilité diagnostique (C_t <30) : 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Concordance totale (C_t <30) : 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Spécificité diagnostique : >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% intervalle de confiance

La spécificité du test NADAL® COVID-19 Ag a également été évaluée avec 105 échantillons prélevés par écouvillonnage nasal sur des sujets asymptomatiques. Le test NADAL® COVID-19 Ag a identifié 105 échantillons sur 105 comme étant réellement négatifs (spécificité >99,9%).

Seuil de détection

Le seuil de détection du test NADAL® COVID-19 Ag est de $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/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 est de 0,4 ng/mL pour la nucléoprotéine recombinante SARS-CoV-2.

Substances interférentes

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

Substance	Concentration	Substance	Concentration
3 sprays nasaux OTC	10%	Ether glycérique de guaïacol	20 mg/mL
3 bains de bouche OTC	10%	Mucine	1%
Solution en gouttes pour la gorge OTC	10%	Mupirocine	250 µg/mL

Substance	Concentration	Substance	Concentration
4-acétamidophénol	10 mg/mL	Oxymétazoline	10 mg/mL
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
Dextrométhorphane	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Diphénhydramine	5 mg/mL	Tobramycine	40 mg/mL
Succinate de doxylamine	1 mg/mL	Triamcinolone	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

Réaction croisée et interférence microbienne/virale

Des échantillons négatifs et positifs de SARS-CoV-2, auxquels ont été ajoutés les pathogènes suivants, ont été testés à l'aide du test NADAL® COVID-19 Ag :

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus de la rougeole, *Streptococcus pneumoniae,* virus d'Epstein-Barr*, Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* 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, adenovirus, virus parainfluenza de type 1, 2, 3, 4, metapneumovirus 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 ou interférence microbienne/virale avec les échantillons n'a été observée lors des tests effectués avec le test NADAL® COVID-19.

Précision

Répétabilité et reproductibilité

La précision a pu être déterminée en testant 10 reproductions de contrôles négatifs, faiblement et fortement positifs.

La reproductibilité a pu être déterminée en testant des triplicats de contrôles négatifs, faiblement et fortement positifs. Les tests ont été réalisés par 3 opérateurs, à l'aide de 3 lots de tests NADAL® COVID-19 Ag indépendants, sur 3 sites différents, sur 5 jours distincts.

Le test NADAL® COVID-19 Ag 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

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.

Rev. 1, 2022-08-08 EM

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Uso previsto

El test NADAL® COVID-19 Ag es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 en muestras nasales, nasofaríngeas u orofaríngeas humanas (véase la sección 12 "Limitaciones"). Este test está indicado para el uso como ayuda en el diagnóstico de infecciones por el SARS-CoV-2. Téngase en cuenta 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 de test en base a los resultados negativos del test. El procedimiento de test no está automatizado y no requiere una especial formación o cualificación. El test NADAL® COVID-19 Ag 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 recupera 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. Estas gotitas pueden ser inhaladas o ingeridas directamente por otras personas o pueden contaminar superficies, que luego pueden ser infecciosas durante varios días. La mayoría de las estimaciones sobre el período de incubación de la COVID-19 oscilan entre 1 y 14 días, durante los cuales las personas podrían ser ya infecciosas sin mostrar síntomas de enfermedad.

3. Principio del test

El test NADAL® COVID-19 Ag es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 en muestras nasales, nasofaríngeas u orofaríngeas humanas.

Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, se inmovilizan en la región de la línea de test (T) de la membrana. Se añade una muestra a un tubo de extracción con búfer para liberar los antígenos del SARS-CoV-2. Durante el test, los antígenos extraídos se unen a los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 conjugados con partículas coloreadas y que se encuentran recubriendo la almohadilla para 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. Los complejos son luego capturados por anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en la región de la línea de test (T). El exceso de partículas coloreadas es capturado en la región de la línea de control (C). La presencia de la línea coloreada en la región de test (T) indica un resultado positivo. La ausencia de la línea coloreada en la región de test (T) 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

- 25 test en casetes NADAL® COVID-19 Ag*
- Material adicional suministrado de acuerdo con la 93/42/CEE:
  Debido a la posible escasez de suministros de productos médicos accesorios relacionados con la COVID-19, el fabricante del hisopo podría cambiar. Por lo tanto, los hisopos suministrados son de uno de los fabricantes enumerados a continuación.
  a) 25 hisopos estériles CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (representante EU autorizado EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 hisopos estériles CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
  Jiangsu 225109 China (representante EU autorizado Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 hisopos estériles, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (representante EU autorizado WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 hisopos estériles, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 tubos de extracción con búfer “Buffer“ (400 µL cada uno)**, con tapas cuentagotas incluidas
- 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 un equipo de protección individual adecuado, como mascarilla, bata de aislamiento, guantes y protección para los ojos durante la recolección de la muestra, preparación y procedimiento del 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 de la COVID-19.
- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

Muestra nasal:

- Es importante obtener la mayor cantidad posible de secreción. Introduzca un hisopo en la fosa nasal.
- Empuje con cuidado el hisopo hasta que note resistencia en la zona del cornete (hasta 2,5 cm en la fosa nasal).
- Gire suavemente el hisopo contra la pared nasal 5 veces para asegurarse de que se recolectan tanto la mucosidad como las células.
- Retire lentamente el hisopo mientras continúa girándolo.
- Repita este proceso en la otra fosa nasal, utilizando el mismo hisopo, para asegurarse de obtener un volumen suficiente de muestra de ambas cavidades nasales.

Muestra orofaríngea:

- Introduzca suavemente un hisopo estéril en la faringe y recolecte secreciones rozando varias veces el hisopo contra la pared posterior enrojecida de la faringe y los dos pilares amigdalinos. Evite tocar la lengua, los dientes y las encías.

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 y ruede suavemente el hisopo. Deje el hisopo en ese lugar durante algunos segundos para absorber las secreciones.
- Retire lentamente el hisopo mientras lo gira. Se pueden 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 analizarse inmediatamente una vez recolectadas. Para un mejor funcionamiento del test, utilice muestras recolectadas recientemente.
- Si no se analizan inmediatamente, las muestras de hisopos pueden almacenarse en medios de transporte viral (VTM) sin agentes desnaturalizantes a 2-8°C durante 24 horas después de su recolección.
- Se pueden utilizar medios de transporte viral (VTM) sin agentes desnaturalizantes así como VTM que contengan agentes inactivantes del virus y evaluados con el test durante el almacenamiento de las muestras para la detección posterior de antígenos mediante el test NADAL® COVID-19 Ag. Para influir lo menos posible en la sensibilidad, se recomienda un volumen bajo de VTM (máx. 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
    - bajo petición al +49 941 29010-0 o bien 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

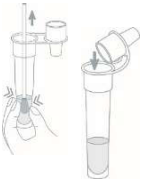
Lleve a temperatura ambiente (15-30°C) los test, las muestras y los tubos de extracción que contienen búfer y/o controles antes de realizar la prueba.



1. Sostenga verticalmente un tubo de extracción con búfer y etiquetado con la identificación del paciente o control. Retire el papel de aluminio del tubo.
2. Introduzca el hisopo con la muestra recolectada en el tubo. Hara girar el hisopo y presiónelo al menos 10-15 veces comprimiendo la pared del tubo de extracción contra el hisopo para extraer los antígenos contenidos en el mismo.



3. Retire el hisopo, presionándolo firmemente contra la pared del tubo para liberar la mayor cantidad de líquido posible. Deseche el hisopo de acuerdo con las pautas para la manipulación de agentes infecciosos.
4. Coloque una tapa cuentagotas en el tubo.
5. Coloque el tubo en el área designada del soporte del reactivo.



6. Retire el casete de test del envase de aluminio y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si la prueba se realiza inmediatamente después de abrir el envase de aluminio. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o del control.
7. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y plana.



8. Invierta el tubo y transfiera 3 gotas de la solución extraída al pocillo de la muestra (S) del casete de test.
9. Inicie el temporizador.



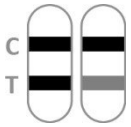
10. Espere a que aparezcan las líneas coloreadas. Lea el resultado del test después de 15 minutos. No interprete el resultado después de más de 20 minutos.



10. Interpretación del resultado

Positivo:

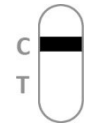
Aparecen dos líneas coloreadas en la zona de resultados. Aparece una línea en la región de control (C) y la otra en la región de test (T).



Nota: la intensidad del color en la región de la línea de test (T) puede variar dependiendo de la concentración de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 en la muestra. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test (T) 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:

Solo aparece una línea coloreada en la región de control (C). No aparece ninguna línea coloreada en la región de la línea de test (T).



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:

La línea coloreada que aparece en la región de control (C) se considera un control interno del procedimiento. 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 solo es apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. Debe utilizarse únicamente para la detección cualitativa de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 en muestras nasales, nasofaríngeas u orofaríngeas humanas. Este test cualitativo no determina ni la cantidad ni el aumento o disminución en la concentración de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2.
- El test NADAL® COVID-19 Ag solo detecta la presencia de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 en las muestras y no se debe utilizar como único criterio para el diagnóstico de COVID-19.
- Tanto los virus viables como los no viables del SARS-CoV-2 pueden ser detectados usando el test NADAL® COVID-19 Ag.
- Siga detalladamente las indicaciones de los apartados "Recolección de muestras y preparación" y "Procedimiento del test" durante la prueba. En caso contrario, puede dar lugar a resultados de test inexactos porque la concentración del antígeno en el hisopo depende en gran medida de 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, 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 y debe ser confirmado mediante un ensayo molecular.
- 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.
- Los resultados positivos no excluyen las coinfecciones con otros patógenos (p. ej. el virus de la influenza A/B).

13. Valores esperados

Las partículas virales del SARS-CoV-2 están normalmente presentes en las vías respiratorias de los pacientes con COVID-19. Un resultado positivo del test puede indicar una infección aguda. Las concentraciones de virus en las muestras de hisopos nasales, nasofaríngeos u orofaríngeos pueden variar a lo largo de la enfermedad y podrían caer por debajo del límite de detección 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 de test en base a los resultados negativos de las pruebas.

14. Características del rendimiento

Rendimiento clínico (muestras extraídas en búfer sin VTM)

Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

El test NADAL® COVID-19 Ag se evaluó con muestras clínicas de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos cuyo estado se confirmó mediante RT-PCR (rango positivo C_t: 20-37). Se calculó la sensibilidad para el rango de carga viral alta a media (C_t 20-30) y de carga viral alta a muy baja (C_t 20-37). Los resultados se presentan en las siguientes tablas.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positivo	Negativo	Total
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positivo	120	0	120
	Negativo	3	726	729
	Total	123	726	849

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

Concordancia general (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Especificidad diagnóstica: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% de intervalo de confianza

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positivo	Negativo	Total
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positivo	150	0	150
	Negativo	37	726	763
	Total	187	726	913

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

Concordancia general (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Especificidad diagnóstica: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% de intervalo de confianza

Para mostrar la fuerte dependencia de la sensibilidad diagnóstica de la carga viral, la siguiente tabla demuestra la sensibilidad para diferentes rangos de valores de C_t de la PCR de referencia:

Rango 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 para la misma concentración de virus.

En un estudio adicional, se evaluó el test NADAL® COVID-19 Ag con muestras clínicas de hisopos nasales cuyo estado se confirmó mediante RT-PCR. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

		RT-PCR, C_t<30		
		Positivo	Negativo	Total
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positivo	96	0	96
	Negativo	6	138	144
	Total	102	138	240

Sensibilidad diagnóstica (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Concordancia general (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Especificidad diagnóstica: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% de intervalo de confianza

La especificidad del test NADAL® COVID-19 Ag se evaluó también con 105 muestras de hisopos nasales de sujetos de test asintomáticos. El test NADAL® COVID-19 Ag identificó 105 de 105 muestras como negativas verdaderas (especificidad >99,9%).

Límite de detección

El límite de detección del test NADAL® COVID-19 Ag es de $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL y se determinó con un control de SARS-CoV-2 con un título de virus conocido.

El límite de detección del test NADAL® COVID-19 Ag es de 0,4 ng/mL para la nucleoproteína recombinante del SARS-CoV-2.

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.

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 soluciones en gotas para la garganta de OTC	10%	Mupirocina	250 µg/mL
4-acetamido-phenol	10 mg/mL	Oximetazolina	10 mg/mL

Sustancia	Concen-tración	Sustancia	Concen-tración
Ácido acetilsalicílico	**20 mg/mL**	**Fenilefrina**	**10 mg/mL**
Albuterol	**20 mg/mL**	**Fenilpropa-nolamina**	**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 e interferencias microbianas/virales

Se analizaron muestras negativas y positivas de SARS-CoV-2 enriquecidas con los siguientes patógenos usando el test NADAL® COVID-19 Ag:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus del sarampión, *Streptococcus pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis,* 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, 4, metapneumovirus humano, rhinovirus, 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 observaron reacciones cruzadas o interferencias microbianas/virales con las muestras cuando se analizaron con el test NADAL® COVID-19 Ag.

Precisión

Repetibilidad y reproducibilidad

Se estableció la precisión analizando 10 réplicas de controles negativos, débilmente positivos y altamente positivos.

La reproducibilidad se estableció analizando triplicados de controles negativos, débilmente positivos y altamente positivos. Los test fueron realizados por 3 operadores utilizando 3 lotes independientes de test NADAL® COVID-19 Ag en 3 diferentes lugares en 5 días distintos.

El test NADAL® COVID-19 Ag 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.

Rev. 1, 2022-08-08 GP

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Uso previsto

Il test NADAL® COVID-19 Ag è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per la rilevazione qualitativa di antigeni nucleoproteici virali SARS-CoV-2 in campioni nasali, rinofaringei o orofaringei umani (vedere paragrafo 12 "Limitazioni"). Questo test è destinato ad essere utilizzato come aiuto nella diagnosi delle infezioni da SARS-CoV-2. 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 all'esame. La procedura di test non è automatizzata e non richiede una formazione o una qualifica speciale. Il test NADAL® COVID-19 Ag è stato progettato solo per uso professionale.

2. Introduzione e Significato Clinico

COVID-19 *(Coronavirus 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.

COVID-19 si trasmette attraverso le goccioline respiratorie che vengono espirate dalle persone infette attraverso la tosse, gli starnuti o parlando. Queste goccioline possono essere inalate o ingerite direttamente da altre persone o possono contaminare le superfici, che possono poi essere infettive per diversi giorni. 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 infette senza mostrare sintomi di malattia.

3. Principio del Test

Il test NADAL® COVID-19 Ag è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per la rilevazione qualitativa degli antigeni nucleoproteici virali SARS-CoV-2 in campioni nasali, rinofaringei o orofaringei umani.

Gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 sono immobilizzati nella regione della linea di prova (T) della membrana. Un campione viene aggiunto ad una provetta di estrazione contenente tampone per rilasciare gli antigeni SARS-CoV-2. Durante il test, gli antigeni estratti si legano agli anticorpi anti-SARS-CoV-2 coniugati con particelle colorate e prerivestiti 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 nella regione della linea del test (T). Le particelle colorate in eccesso sono catturate nella regione della linea di controllo (C). La presenza di una linea colorata nella zona della linea di test (T) indica un risultato positivo. L`assenza della linea colorata nella regione della linea del test (T) indica un risultato negativo.

La formazione di una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) serve come controllo procedurale, indicando che è stato aggiunto il volume adeguato di campione e che si è verificato un assorbimento della membrana.

4. Reagenti e Materiali Forniti

- 25 test a cassetta NADAL® COVID-19 Ag*
- Ulteriori materiali forniti secondo 93/42/CEE:
  A causa di possibili carenze di fornitura di prodotti medicali accessori correlati al COVID-19, il produttore del tampone potrebbe cambiare. Pertanto, i tamponi forniti sono di uno dei produttori elencati qui di seguito.
  a) 25 tamponi sterili, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (rappresentante autorizzato EU EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 tamponi sterili, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (rappresentante autorizzato EU Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 tamponi sterili, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (rappresentante autorizzato EU WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 tamponi sterili, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 provette di estrazione contenenti soluzione "Buffer" (400 µL ciascuna)**, incl. contagocce
- 1 supporto per reagente
- 1 istruzioni per l'uso

*con 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 di pericolo 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. 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 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 di isolamento, 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 micro-biologici 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 i regolamenti COVID-19 locali.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- La temperatura può influire negativamente sui risultati dei test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e Raccolta del Campione

Campione nasale:

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

Campione orofaringeo:

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

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:

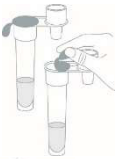
- Utilizzare solo tamponi in fibra sintetica con fusto in plastica. Non utilizzare tamponi di alginato di calcio o tamponi con manico in legno, in quanto possono contenere sostanze che inattivano alcuni virus e inibiscono ulteriori test.
- I tampone devono essere testati immediatamente dopo il prelievo. Utilizzare i campioni appena raccolti per ottenere le migliori prestazioni del test.
- Se non vengono testati immediatamente, i campioni con tampone possono essere conservati in mezzi di trasporto virale (VTM) a 2-8°C per 24 ore dopo la raccolta senza agenti denaturanti.
- I mezzi di trasporto virale (VTM) senza agenti denaturanti così come i VTM contenenti agenti inattivanti di virus e valutati con il test possono essere utilizzati durante la conservazione del campione per la successiva rilevazione dell'antigene utilizzando il test NADAL® COVID-19 Ag. Per influenzare il meno possibile la sensibilità, si raccomanda un basso volume di VTM (max. 1 mL). La procedura del test quando si utilizzano mezzi di trasporto virale (VTM) è disponibile separatamente:
    - al 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

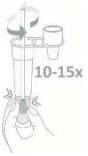
Portare i test, i campioni, le provette di estrazione contenenti il tampone e/o i controlli a temperatura ambiente (15-30°C) prima del test.

1. Tenere verticalmente una provetta di estrazione contenente il tampone ed

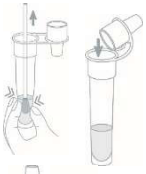
etichettata con l'identificazione del paziente o del controllo. Staccare il foglio di alluminio dalla provetta.



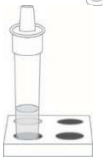
2. Inserire il tampone con il campione raccolto nella provetta. Ruotare il tampone e spremerlo almeno 10-15 volte comprimendo la parete della provetta di estrazione contro il tampone per ottenere il rilascio degli antigeni contenuti nel tampone.



3. Rimuovere il tampone, premendolo fermamente contro la parete della provetta per far uscire quanto più liquido possibile. Smaltire il tampone in conformità alle linee guida per la manipolazione degli agenti infettivi.



4. Applicare un tappo contagocce alla provetta.
5. Posizionare la provetta nell'area designata del porta reagenti.
6. Rimuovere la cassetta del test dalla busta di alluminio e utilizzarla il prima possibile. I migliori risultati si ottengono se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura della busta. Etichettare la cassetta del test con l'identificazione del paziente o del controllo.



7. Posizionare la cassetta del test su una superficie pulita e piana.
8. Capovolgere la provetta e trasferire 3 gocce della soluzione estratta nel pozzetto del campione (S) della cassetta del test.



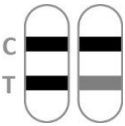
9. Avviare il timer.
10. Attendere la comparsa delle linee colorate. Leggere il risultato del test dopo 15 minuti. Non interpretare il risultato dopo più di 20 minuti.



10. Interpretazione dei risultati

Positivo:

Compaiono due linee nella finestra di risultato. Una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) e una linea nella regione della linea del test (T).



Nota: L'intensità del colore nella linea di prova (T) può variare a seconda della concentrazione di antigeni nucleoproteici virali SARS-CoV-2 nel campione. Qualsiasi tonalità di colore nella regione della linea di prova(T) deve essere considerata un risultato positivo. Questo test qualitativo non è in grado di determinare la concentrazione dell'analita nel campione.

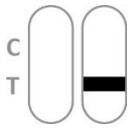
Negativo:

Nella regione della linea di controllo (C) appare solo una linea colorata. Nella regione della linea di controllo (T) non appare alcuna linea colorata.



Non valido:

La linea di controllo (C) non appare. 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 kit di test.

12. Limiti del Test

- Il test NADAL® COVID-19 Ag è solo per uso diagnostico professionale *in-vitro*. Deve essere utilizzato per la rilevazione qualitativa degli antigeni nucleoproteici virali della SARS-CoV-2 solo in campioni nasali, rinofaringei o orofaringei umani. Né il valore quantitativo né il tasso di aumento/diminuzione della concentrazione di antigeni nucleoproteici virali della SARS-CoV-2 possono essere determinati con questo test qualitativo.
- Il test NADAL® COVID-19 Ag rileva solo la presenza di antigeni nucleoproteici virali della SARS-CoV-2 nei campioni e non deve essere utilizzato come unico riferimento per una diagnosi di COVID-19
- Con il test NADAL® COVID-19 Ag è possibile rilevare virus SARS-CoV-2 sia vitali che non vitali.
- Le sessioni "Preparazione e Raccolta del Campione" e "Procedura del Test" devono essere seguite attentamente durante le procedure di prova. La mancata osservanza suddette può portare a risultati del test non accurati perché la concentrazione dell'antigene nel tampone dipende strettamente dalla corretta procedura.
- 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, 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 e deve essere confermato tramite un test molecolare.

- I valori predittivi positivi e negativi dipendono fortemente dalla prevalenza. La prevalenza locale dovrebbe essere presa in considerazione nell'interpretazione dei risultati dei test diagnostici.
- I risultati positivi non precludono le co-infezioni con altri agenti patogeni (ad es. virus dell'influenza A/B).

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 virali nei campioni di tampone nasali, nasofaringei o orofaringei possono variare nel corso della malattia e possono scendere al di sotto del limite di rilevazione dei test rapidi, anche se i pazienti mostrano ancora i sintomi. Al contrario, il virus potrebbe continuare ad essere rilevabile per lunghi periodi di tempo anche in pazienti convalescenti. Non si può escludere una possibile infettività dei soggetti sottoposti al test in base ai risultati negativi del test.

14. Caratteristiche Tecniche

Performance clinica (campioni estratti in tampone senza VTM)

Sensibilità e specificità diagnostica:

Il test NADAL® COVID-19 Ag è stato valutato con campioni di tamponi clinici rinofaringei e orofaringei il cui status è stato confermato da RT-PCR (range C_t positivo: 20-37). La sensibilità è stata calcolata per il range di carico virale 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 riportati nelle tabelle seguenti.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positivo	Negativo	Totale
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positivo	120	0	120
	Negativo	3	726	729
	Totale	123	726	849

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

Accordo generale (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Specificità diagnostica: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% Accuratezza

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positivo	Negativo	Totale
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positivo	150	0	150
	Negativo	37	726	763
	Totale	187	726	913

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

Accordo generale (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Specificitá diagnostica: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% Accuratezza

Per mostrare la forte correlazione della sensibilità diagnostica con la carica virale, la seguente tabella mostra la sensibilità per diversi intervalli di valori C_t della PCR di riferimento:

Area-C_t	Sensitivitá
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 con la stessa concentrazione di virus.

In uno studio aggiuntivo, il test NADAL® COVID-19 Ag è stato valutato con campioni di tamponi clinici nasali il cui status è stato confermato da RT-PCR. I risultati sono riportati nella tabella seguente.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positivo	Negativo	Totale
Test NADAL® COVID-19 Ag	Positivo	96	0	96
	Negativo	6	138	144
	Totale	102	138	240

Sensibilità diagnostica (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Accordo generale (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Specificità diagnostica: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% Accuratezza

La specificità del test NADAL® COVID-19 Ag è stata valutata anche con 105 campioni di tampone nasale di soggetti asintomatici. Il test NADAL® COVID-19 Ag ha identificato 105 campioni su 105 come veri negativi (specificità >99,9%).

Limiti di rilevazione

Il limite di rilevamento del test NADAL® COVID-19 Ag è di $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/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 è di 0,4 ng/mL per la nucleoproteina ricombinante SARS-CoV-2.

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.

Sostanza	Concen-trazione	Sostanza	Concen-trazione
3 spray nasali OTC	10%	Etere glicerico guaiacolo	20 mg/mL
3 collutori OTC	10%	Mucina	1%
3 gocce per la gola OTC	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetammi-dofenolo	10 mg/mL	Ossimetazolina	10 mg/mL
Acido Acetilsalicilico	20 mg/mL	Fenilefrina	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenilpropa-nolamina	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 incrociata e interferenza microbica/virale

Sono stati testati campioni negativi e positivi per SARS-CoV-2 alterati con i seguenti agenti patogeni utilizzando il test NADAL® COVID-19 Ag:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus del morbillo, *Streptococcus pneumoniae*, virus di Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, 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*, *Micobatterio tubercolosi*, virus sinciziale respiratorio, adenovirus, parainfluenza virus tipo 1, 2, 3, 4, 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 incrociata o interferenza microbica/virale con i campioni quando sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 Ag.

Precisione

Ripetibilità e riproducibilità

La precisione è stata stabilita testando 10 repliche di controlli negativi, positivi bassi e positivi alti.

La riproducibilità 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 in 3 siti diversi in 5 giorni separati.

Il test NADAL® COVID-19 Ag ha dimostrato una ripetibilità e riproducibilità accettabile. I valori negativi e positivi sono stati identificati correttamente in più del 99% dei casi (>99%).

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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 FV

NADAL® COVID-19 Ag Test (Nr prod. 243103N-25PA)

1. Przeznaczenie

NADAL® COVID-19 Ag to chromatograficzny test immunologiczny z bocznym przepływem służący do jakościowego wykrywania antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 w próbkach z ludzkiego nosa, nosogardła lub gardła (patrz punkt 12. "Ograniczenia testu''). Test ten przeznaczony jest jako środek pomocniczy przy diagnostyce zakażeń SARS-CoV-2. Należy zwrócić uwagę, że stężenie wirusowych antygenów nukleoproteinowych może zmieniać się w przebiegu choroby i może spaść poniżej granicy wykrywalności testu. Na podstawie negatywnych wyników testu nie można wykluczyć możliwej zakaźności badanych osób. Procedura testowa nie jest zautomatyzowana i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® COVID-19 Ag jest przeznaczony wyłącznie do użytku profesjonalnego.

2. Wprowadzenie i znaczenie kliniczne

COVID-19 (choroba koronawirusa) to choroba zakaźna wywoływana przez niedawno odkrytego koronawirusa SARS-CoV-2. Najczęstsze objawy COVID-19 to gorączka, suchy kaszel, zmęczenie, wydzielanie plwociny, duszność, ból gardła i głowy. Niektórzy pacjenci mogą mieć bóle mięśni, dreszcze, nudności, przekrwienie błony śluzowej nosa i biegunkę. Objawy te pojawiają się stopniowo i w większości przypadków są łagodne. Niektórzy ludzie zarażają się, ale nie mają żadnych objawów i nie czują się źle. Większość ludzi (około 80%) wychodzi z choroby bez specjalnego leczenia. Około jedna na sześć osób zarażonych COVID-19 poważnie zachoruje i ma trudności z oddychaniem. Osoby starsze i osoby z wcześniejszymi schorzeniami, takimi jak wysokie ciśnienie krwi, problemy z sercem lub cukrzycą, są bardziej narażone na wystąpienie poważnych chorób.

COVID-19 jest przenoszony drogą kropelkową, które są wydychane przez osoby zakażone, przez kaszel, kichanie lub rozmowę. Kropelki te mogą być wdychane lub połykane bezpośrednio przez inne osoby lub mogą zanieczyścić powierzchnie, które mogą być zakaźne przez kilka dni. Szacunkowo przyjmuje się, że okres inkubacji COVID-19 wynosi od 1 do 14 dni, podczas których ludzie mogą być już zakaźni bez objawów choroby.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® COVID-19 Ag to chromatograficzny test immunologiczny z bocznym przepływem służący do jakościowego wykrywania antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 w próbkach z ludzkiego nosa, nosogardła lub gardła.

Przeciwciała przeciw-SARS-CoV-2 są immobilizowane w obszarze linii testowej (T) na membranie. Próbkę dodaje się do probówki ekstrakcyjnej zawierającej bufor w celu uwolnienia antygenów SARS-CoV-2. Podczas testu wyekstrahowane antygeny wiążą się z przeciwciałami przeciw-SARS-CoV-2 skoniugowanymi z kolorowymi cząsteczkami i nałożonymi na płytkę próbną kasety testowej. Mieszanina następnie migruje wzdłuż membrany chromatograficznie na zasadzie działania kapilarnego i oddziałuje z odczynnikami na membranie. Kompleksy są następnie wychwytywane przez przeciwciała przeciw-SARS-CoV-2 w obszarze linii testowej (T). Nadmiar kolorowych cząstek jest wychwytywany w obszarze linii kontrolnej (C). Obecność kolorowej linii w obszarze testowym (T) wskazuje na wynik pozytywny. Brak kolorowej linii w obszarze testowym (T) wskazuje na wynik ujemny.

Utworzenie kolorowej linii w obszarze linii kontrolnej (C) służy jako kontrola proceduralna, wskazująca, że dodano odpowiednią objętość próbki i nastąpiło wystarczające nasączenie membrany.

4. Dostarczone odczynniki i materiały

- 25 testów kasetowych NADAL® COVID-19 Ag*
- Materiał dodatkowy, dostarczony zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG:
  Ze względu na możliwe braki w dostawach akcesoriów medycznych związanych z COVID-19 producent wymazówek może ulec zmianie. Dlatego też załączone wymazówkii pochodzą od jednego z niżej wymienionych producentów.
  a) 25 sterylnych wymazówek, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (upoważniony reprezentant w UE EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterylnych wymazówek, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (upoważniony reprezentant w UE Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 sterylnych wymazówek, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (upoważniony reprezentant w UE WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterylnych wymazówek, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 probówek ekstrakcyjnych z buforem "Buffer" (400 µL każda)**, w tym zakraplacz
- 1 stojak na próbowki
- 1 instrukcja obsługi

* zawiera konserwant azydek sodu: <0,1%
** Bufor zawiera następujące konserwanty: 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 oznaczenie zagrożeń. Stężenia są poniżej progu wykrywalności.

5. Wymagane dodatkowe materiały

- Stoper

6. Przechowywanie i stabilność

Zestawy testowe należy przechowywać w temperaturze 2-30°C do wskazanej daty ważności. Kasety testowe zachowują stabilność do daty ważności wydrukowanej na opakowaniach foliowych. Kasety testowe muszą pozostać

w zamkniętych opakowaniach foliowych do momentu ich użycia. Nie zamrażać zestawów testowych. Nie używać testów po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu. Należy zachować ostrożność, aby chronić elementy zestawu testowego przed zanieczyszczeniem. Nie używać składników zestawu testowego, jeśli istnieją dowody na zanieczyszczenie mikrobiologiczne lub wytrącenie. Biologiczne zanieczyszczenie sprzętu dozującego, pojemników lub odczynników może prowadzić do niedokładnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro.*
- Przed przystąpieniem do przeprowadzania testu należy uważnie przeczytać procedurę testową.
- Nie używać testu po upływie daty ważności podanej na opakowaniu.
- Nie używać składników zestawu testowego, jeśli opakowanie jest uszkodzone.
- Testy są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Nie dodawać próbek do pola reakcji (pola wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie dotykać pola reakcji (pola wyniku).
- Unikać zanieczyszczenia krzyżowego próbek, stosując nową probówkę do ekstrakcji dla każdej uzyskanej próbki.
- Nie zastępować ani nie mieszać składników z różnych zestawów testowych.
- Nie używać buforu, jeśli jest odbarwiony lub mętny. Odbarwienie lub zmętnienie mogą być oznaką zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze, w którym pracuje się z próbkami i zestawami testowymi.
- Nosić odpowiednie środki ochrony osobistej, takie jak maska na twarz, fartuch izolacyjny, rękawiczki i ochrona oczu podczas pobierania próbki, przygotowania i procedury badania.
- Ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się tak, jakby zawierały czynniki zakaźne. Przestrzegać ustalonych środków ostrożności dotyczących zagrożeń mikrobiologicznych we wszystkich procedurach i standardowych wytycznych dotyczących prawidłowego usuwania próbek.
- Dalsza obróbka próbek i postępowanie z pacjentem powinny być zgodne z lokalnymi wytycznymi i przepisami dotyczącymi COVID-19.
- Zestaw testowy zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Poświadczona wiedza o pochodzeniu i/lub stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantuje braku przenośnych czynników chorobotwórczych. Dlatego zaleca się traktowanie tych produktów jako potencjalnie zakaźnych i obchodzenie się z nimi zgodnie ze zwykłymi środkami ostrożności (np. nie połykać ani nie wdychać).
- Temperatura może niekorzystnie wpłynąć na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe należy utylizować zgodnie z lokalnymi przepisami.

8. Pobieranie i przygotowywanie próbek

Próbka z nosa:

- Należy pobrać jak najwięcej wydzieliny z nosa. Włożyć wymazówkę do nozdrza.
- Wymazówkę wprowadzać ostrożnie, aż do momentu poczucia oporu w okolicy małżowiny nosowej (do około 2,5 cm w głąb nozdrza).
- Delikatnie obracać wymazówkę 5 razy, dociskając do ścianki nosa, aby upewnić się, że został pobrany zarówno śluz jak i komórki.
- Powoli wyjąć wymazówkę, kontynuując jej obracanie.
- Powtórzyć tę procedurę dla drugiego nozdrza za pomocą tej samej wymazówki, aby upewnić się, że z obu nozdrzy pobrano wystarczającą objętość próbki.

Próbka z gardła:

- Delikatnie włożyć jałowy wacik do gardła i zebrać wydzielinę, kilkakrotnie dotykając wymazówką zaczerwienioną tylną ścianę gardła i oba filary migdałków. Unikać dotykania języka, zębów i dziąseł.

Próbka z nosogardła:

- Wprowadzić wymazówkę do nozdrza równolegle do podniebienia (nie do góry) do momentu napotkania oporu lub odległości równej odległości od ucha do nozdrza pacjenta, co wskazuje na kontakt z nosogardłem.
- Delikatnie pocierać i obracać wacikiem. Pozostawić wymazówkę na kilka sekund w miejscu, aby wchłonęła wydzielinę.
- Powoli wyciągnąć wacik, obracając go. Próbki można pobierać z obu nozdrzy przy użyciu tego samego wacika, ale nie jest konieczne pobieranie próbek z obu stron, jeśli końcówka jest nasycona płynem z pierwszego pobrania.

Uwaga:

- Używać wyłącznie wacików z włókien syntetycznych z trzonkami z tworzywa sztucznego. Nie należy używać wacików z alginianu wapnia ani wacików z drewnianymi trzonkami, ponieważ mogą one zawierać substancje, które inaktywują niektóre wirusy i utrudniają dalsze badania.
- Próbki wymazów należy badać natychmiast po pobraniu. Używać świeżo zebranych próbek, aby uzyskać najlepszą wydajność testu.
- Jeśli nie zostaną przebadane natychmiast, próbki wymazów można przechowywać w pożywce do transportu wirusów (VTM) bez środków denaturujących w temperaturze 2-8°C przez 24 godziny po zebraniu.
- Pożywki do transportu wirusów (VTM) bez czynników denaturujących, a także czynniki inaktywujące wirusy zawierające VTM i ocenione za pomocą testu mogą być używane podczas przechowywania próbek do późniejszego wykrywania antygenu za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag. 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 żądanie 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 niedokładnych wyników testu.

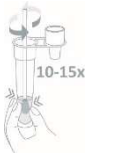
NADAL® COVID-19 Ag Test (Nr prod. 243103N-25PA)

9. Zasada działania testu

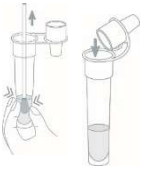
Przed przeprowadzeniem testu doprowadzić wszystkie testy, probówki ekstrakcyjne z buforem i/albo kontrole do temperatury pokojowej (15-30°C).



1. Trzymać probówkę oznaczoną numerem identyfikacyjnym pacjenta lub kontroli w pozycji pionowej. Zdjąć folię aluminiową z probówki.
2. Wprowadzić wymazówkę z pobraną próbką do probówki. Obrócić wymazówkę i ścisnąć 10-15 razy, przyciskając ściankę probówki ekstrakcyjnej do wymazówki, aby wyodrębnić antygeny zawarte na wymazówce.



3. Wyciągnąć wymazówkę, mocno dociskając ją do ścianki probówki, aby uzyskać jak najwięcej płynu z wymazu. Wymazówkę zutylizować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi obchodzenia się z czynnikami zakaźnymi.



4. Nałożyć nakraplacz na probówkę.
5. Umieścić probówkę w wyznaczonym miejscu uchwytu na odczynniki.
6. 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 albo identyfikacją kontrolną.



7. Kasetę testową położyć na czystą i równą powierzchnię.
8. Odwrócić probówkę i dodać 3 krople wyekstrahowanego roztworu do zagłębienia próbki (S) na kasecie testowej.

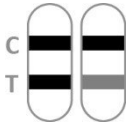


9. Włączyć stoper.
10. Poczekać na pojawienie się kolorowej/owych linii. Wynik należy interpretować po upływie 15 minut. Po upływie więcej jak 20 minut nie interpretować wyniku.



10. Interpretacja wyników

Pozytywny:
W obszarze wyników pojawią się dwie kolorowe linie. Jedna linia pojawia się w obszarze linii kontrolnej (C), a druga w obszarze linii testowej (T).



Uwaga: Intensywność koloru w testowanym regionie linii (T) może się różnić w zależności od stężenia antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 w próbce. Każdy odcień koloru w regionie testowym (T) należy uznać za wynik pozytywny. Należy zwrócić uwagę, że jest to test wyłącznie jakościowy i nie można nim określić stężenia analitu w próbce.

Negatywny:
W obszarze linii kontrolnej (C) pojawia się tylko jedna kolorowa linia. W obszarze testowym (T) nie pojawia się żadna kolorowa linia.



Nieważny:
Kontrolna linia (C) nie pojawia się. Wyniki z każdego testu, który nie wygenerował kontrolnej linii w określonym czasie odczytu, należy odrzucić. Zapoznać się z procedurą i powtórzyć test z nową kasetą testową. Jeśli problem nie ustąpi, natychmiast zaprzestać używania zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.



Niewystarczająca objętość próbki, nieprawidłowa procedura obsługi lub przeterminowane testy są najbardziej prawdopodobnymi przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

11. Kontrola jakości

Kaseta testowa zawiera wewnętrzną kontrolę proceduralną:

kolorowa linia pojawiająca się w obszarze linii kontrolnej (C) jest uważana za wewnętrzną kontrolę proceduralną. Potwierdza ona wystarczającą objętość próbki, odpowiednie odprowadzanie wilgoci przez membranę i prawidłową technikę przeprowadzenia testu.

Dobra praktyka laboratoryjna (GLP) zaleca stosowanie zewnętrznych materiałów kontrolnych w celu zapewnienia prawidłowego działania zestawu testowego.

12. Ograniczenia

- Test NADAL® COVID-19 Ag jest przeznaczony wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*. Powinien być stosowany wyłącznie do jakościowego wykrywania antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 w ludzkich próbkach z nosa, nosogardła lub gardła. Za pomocą tego testu jakościowego nie można określić wartości ilościowej ani szybkości wzrostu/spadku stężenia antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2.
- Test NADAL® COVID-19 Ag wykrywa jedynie obecność antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 w próbkach i nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium rozpoznania COVID-19.
- Zarówno żywotne, jak i nieżywotne wirusy SARS-CoV-2 można wykryć za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag.
- Punkty "Pobieranie i przygotowywanie próbek" oraz "Zasada działania testu" powinny być dokładnie przestrzegane podczas badania. Nieprzestrzeganie tych punktów może spowodować błędne wyniki, ponieważ stężenie antygenu w wymazówce jest w dużym stopniu zależne od prawidłowego przeprowadzenia tych czynności.
- Podobnie jak w przypadku wszystkich testów diagnostycznych, wszystkie wyniki należy interpretować w połączeniu z innymi informacjami klinicznymi dostępnymi dla lekarza.
- Podczas przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 stężenie wirusowych antygenów nukleoproteinowych może spaść poniżej granicy wykrywalności testu.

- Jeśli wynik testu jest negatywny, a objawy kliniczne utrzymują się, zaleca się dodatkowe badanie z wykorzystaniem innych metod klinicznych. Ujemny wynik w żadnym momencie nie wyklucza możliwości zakażenia SARS-CoV-2 i należy go potwierdzić za pomocą testu molekularnego.
- Pozytywne i negatywne wartości predykcyjne w dużym stopniu zależą od występowania choroby. Przy interpretacji wyników testów diagnostycznych należy wziąć pod uwagę lokalną częstość występowania choroby.
- Pozytywne wyniki nie wykluczają współzakażeń innymi patogenami (np. wirusem grypy A/B).

13. Oczekiwane wartości

Cząsteczki wirusa SARS-CoV-2 obecne są w drogach oddechowych pacjentów z COVID-19. Pozytywny wynik testu może wskazywać na ostrą infekcję. Stężenia wirusa w wymazach z nosa, nosogardła lub gardła mogą się zmieniać w przebiegu choroby i mogą spaść poniżej granicy wykrywalności szybkich testów, mimo że u pacjentów nadal występują objawy. I odwrotnie, wirus może być wykrywalny przez długi czas, nawet u pacjentów rekonwalescentów. Na podstawie negatywnych wyników testu nie można wykluczyć możliwej zakaźności badanych.

14. Charakterystyka testu

Charakterystyka wydajności klinicznej (próbki ekstrahowane w buforze bez podłoża VTM)

Czułość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® COVID-19 Ag został oceniony na podstawie klinicznych próbek wymazowych z nosogardła i gardła, których status został potwierdzony przez metodę RT-PCR (zakres pomiarowy dodatni: 20-37). Czułość została obliczona dla zakresu wysokiej do średniej wiremii (C_t 20-30) oraz od wysokiej do bardzo niskiej wiremii (C_t 20-37). Wyniki przedstawione są w poniższych tabelach.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Pozytywny	Negatywny	Razem
NADAL® COVID-19 Ag Test	Pozytywny	120	0	120
	Negatywny	3	726	729
	Razem	123	726	849

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

Ogólna zgodność (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Swoistość diagnostyczna: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% przedział ufności

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Pozytywny	Negatywny	Razem
NADAL® COVID-19 Ag Test	Pozytywny	150	0	150
	Negatywny	37	726	763
	Razem	187	726	913

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

Ogólna zgodność (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Swoistość diagnostyczna: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% przedział ufności

Aby pokazać silną zależność czułości diagnostycznej od stężenia wirusowego, w poniższej tabeli przedstawiono czułość dla różnych zakresów wartości C_t metody 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 o tym samym stężeniu wirusa mogą się różnić między różnymi systemami PCR.

W dodatkowym badaniu, test NADAL® COVID-19 Ag został oceniony na podstawie klinicznych próbek wymazowych z nosa, których status został potwierdzony przez metodę RT-PCR. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

		RT-PCR, C_t <30		
		Pozytywny	Negatywny	Razem
NADAL® COVID-19 Ag Test	Pozytywny	96	0	96
	Negatywny	6	138	144
	Razem	102	138	240

Czułość diagnostyczna (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Ogólna zgodność (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Swoistość diagnostyczna: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% przedział ufności

Swoistość testu NADAL® COVID-19 Ag oceniono również przy użyciu 105 próbek wymazów z nosa od bezobjawowych uczestników testu. Test NADAL® COVID-19 Ag zidentyfikował 105 ze 105 próbek jako właściwie ujemne (swoistość >99,9%).

Granica wykrywalności

Granica wykrywalności testu NADAL® COVID-19 Ag wynosi $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL i została określona za pomocą kontroli SARS-CoV-2 ze znanym mianem wirusa.

Granica wykrywalności testu NADAL® COVID-19 Ag dla rekombinowanej nukleoproteiny SARS-CoV-2 wynosi 0,4 ng/mL.

Substancje interferujące

Następujące substancje, zwykle obecne w próbkach z dróg oddechowych lub sztucznie wprowadzone do dróg oddechowych, zostały ocenione przy stężeniach podanych poniżej i nie wykazały żadnych zakłóceń w teście NADAL® COVID-19 Ag.

Substancja	Stężenie	Substancja	Stężenie
3 aerozole do nosa dostępne bez recepty	10%	Eter glicerylowy gwajakolu	20 mg/mL
3 płyny do płukania jamy ustnej dostępne bez recepty	10%	Mucyny	1%
3 krople do gardła dostępne bez recepty	10%	Mupirocyna	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oksymetazolina	10 mg/mL
Kwas acetylosalicylowy	20 mg/mL	Fenylefryna	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenylopropanoloamina	20 mg/mL

Substancja	Stężenie	Substancja	Stężenie
Chlorfeniramina	**5 mg/mL**	**Relenza® (zanamivir)**	**20 mg/mL**
Deksametazon	**5 mg/mL**	**Rimantadyna**	**500 ng/mL**
Dekstrometorfan	**10 mg/mL**	**Tamiflu® (oseltamivir)**	**100 mg/mL**
Difenhydramina	**5 mg/mL**	**Tobramycyna**	**40 mg/mL**
Bursztynian doksylaminy	**1 mg/mL**	**Triamcynolon**	**14 mg/mL**
Flunisolide	**3 mg/mL**		

Reakcje krzyżowe oraz interferencje mikrobiologiczne/ wirusowe

Próbki SARS-CoV-2 negatywne i SARS-CoV-2 pozytywne z dodatkiem następujących patogenów przebadano za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, wirus odry, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr virus, *Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* grypa A (H1N1) pdm09, grypa A (H3N2), grypa A (H5N1), grypa A (H7N9), grypa A (H7N7), grypa B Victoria lineage, Influenza B Yamagata lineage, *Haemophilus influenzae, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis*, respiratory syncytial virus, adenovirus, wirus paragrypy typu 1, 2, 3, 4, ludzki metapneumowirus, rinowirus, wirus Coxsackie typ A16, norowirus, wirus świnki, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactoccus, Streptococcus* grupa C, *Staphylococcus aureus.*

Nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej lub interferencji mikrobiologicznch/wirusowych z próbkami podczas testowania za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag.

Precyzyjność

Powtarzalność i odtwarzalność

Precyzja została ustalona poprzez przetestowanie 10 powtórzeń kontroli negatywnych, średnio pozytywnych i wysoko pozytywnych.

Odtwarzalność została ustalona poprzez badanie trzech powtórzeń kontroli ujemnych, średnio i wysoko dodatnich. Testy zostały przeprowadzone przez 3 operatorów przy użyciu 3 niezależnych partii testowych NADAL® COVID-19 Ag w 3 różnych miejscach przez 5 różnych dni.

Test NADAL® COVID-19 Ag wykazał akceptowalną powtarzalność i odtwarzalność. Wartości ujemne i dodatnie zostały poprawnie zidentyfikowane w > 99% przypadków.

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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 AM

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Uso Previsto

O teste NADAL® COVID-19 Ag é um imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa de antigénios da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2 em amostras humanas nasais, da nasofaringe ou orofaringe (consulte a secção 12 'Limitações'). Este teste deve ser usado como um auxílio no diagnóstico de infecções por SARS-CoV-2. Observe que a concentração de antigénios 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 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. Estas gotículas podem ser inaladas ou ingeridas directamente por outras pessoas ou podem contaminar superfícies, que podem então ser infecciosas por vários dias. 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.

3. Princípio de Teste

O teste NADAL® COVID-19 Ag é um imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa de antigénios da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2 em amostras humanas nasais, da nasofaringe ou orofaringe.

Os anticorpos anti-SARS-CoV-2 são imobilizados na região da linha de teste (T) da membrana. Uma amostra é adicionada a um tubo de extracção que contém tampão para libertar os antigénios SARS-CoV-2. Durante o teste, os antigénios extraídos ligam-se aos anticorpos anti-SARS-CoV-2 conjugados a partículas coloridas e pré-revestidos na almofada da amostra do teste cassete. A mistura então migra ao longo da membrana cromatograficamente por acção capilar e interage com os reagentes na membrana. Os complexos são então capturados por anticorpos anti-SARS-CoV-2 na região da linha de teste (T). O excesso de partículas coloridas é capturado na região da linha de controlo (C). A presença de uma linha colorida na região da linha de teste (T) indica um resultado positivo. A ausência de uma linha colorida na região da linha de teste (T) 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

- 25 testes cassete NADAL® COVID-19 Ag*
- Material adicional fornecido de acordo com 93/42/EEC:
  Devido à possível escassez de fornecimento de produtos médicos acessórios relacionados com a COVID-19, o fabricante das zaragatoas pode mudar. Por conseguinte, os esfregaços fornecidos são de um dos fabricantes abaixo listados.
  a) 25 zaragatoas estéreis, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (representante EU autorizado EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 zaragatoas estéreis, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (representante EU autorizado Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 zaragatoas estéreis, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (representante EU autorizado WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 zaragatoas estéreis, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 tubos de extracção de tampão 'Buffer' (400 µL cada)**, incluindo tampas conta-gotas
- 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.
- Usar equipamento de protecção pessoal apropriado, tal como máscara facial, bata de isolamento, luvas e protecção dos olhos durante a colheita de espécimes, preparação 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 da amostra e o tratamento do paciente devem seguir as directrizes e as regulamentações locais para a COVID-19.
- O kit de teste contém produtos de origem animal. O conhecimento certificado da origem e/ou estado sanitário dos animais não garante totalmente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis. Portanto, é recomendado que estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manuseados de acordo com as precauções de segurança usuais (por exemplo, não ingerir ou inalar).
- A temperatura pode afectar adversamente os resultados do teste.
- Os materiais de teste usados devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais.

8. Recolha e Preparação de Amostras

Amostra nasal:

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

Amostra orofaríngea:

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

Amostra nasofaríngea:

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

Nota:

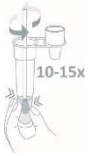
- Use apenas zaragatoas de fibra sintética com hastes de plástico. Não use zaragatoas de alginato de cálcio ou zaragatoas com hastes de madeira, pois podem conter substâncias que inactivam alguns vírus e inibem testes posteriores.
- Os espécimes de zaragatoa devem ser testados imediatamente após a colheita. Utilizar espécimes recém-colhidos para um melhor desempenho do teste.
- Se não forem testados imediatamente, as amostras de esfregaço podem ser armazenadas em meios de transporte viral (VTM) sem desnaturantes a 2-8°C durante 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 utilizados durante o armazenamento da amostra para a subsequente detecção de antigénio utilizando o teste NADAL® COVID-19 Ag test. A fim de influenciar a sensibilidade o menos possível, recomenda-se um baixo volume de VTM (máx. 1 mL). O procedimento de teste ao utilizar meios de transporte viral (VTM) está disponível separadamente:
    - sob a seguinte ligação: https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu
    - por pedido para +49 941 29010-0 ou info@nal-vonminden.com
- Não use amostras que estejam obviamente contaminadas com sangue, pois isso pode interferir com o fluxo das amostras e levar a resultados de teste imprecisos.

9. Procedimento de Teste

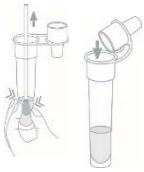
Traga os testes, amostras e tubos de extracção contendo tampão e / ou controles à temperatura ambiente (15-30°C) antes do teste.



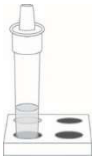
1. Segure um tubo de extracção contendo tampão e rotulado com a identificação do paciente ou controle verticalmente. Retire a folha de alumínio do tubo.
2. Insira a zaragatoa com a amostra recolhida no tubo. Gire o swab e aperte-o pelo menos 10-15 vezes, comprimindo a parede do tubo de extração contra o swab para extrair os antígenos contidos no swab.



3. Remova o cotonete, pressionando-o firmemente contra a parede do tubo para liberar o máximo de líquido possível. Elimine a zaragatoa de acordo com as directrizes para o manuseamento de agentes infecciosos.
4. Coloque um conta-gotas no tubo de extração.



5. Coloque o tubo na área designada do suporte do reagente.
6. Remova o cassete de teste da embalagem e use-o o mais rápido possível. Os melhores resultados serão obtidos se o teste for realizado imediatamente após a abertura da embalagem. Etiquete o cassete de teste com a identificação do paciente ou controle.



7. Coloque o cassete de teste em uma superfície limpa e nivelada.
8. Inverta o tubo e transfira 3 gotas da solução extraída para o orifício da amostra (S) do cassete de teste.



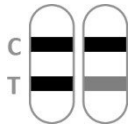
9. Inicie o cronômetro.
10. Espere pelo aparecimento da(s) linha(s) colorida(s). Leia o resultado do teste após exactamente 15 minutos. Não interprete o resultado após mais de 20 minutos.



10. Interpretação de resultados

Positivo:

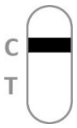
Duas linhas coloridas aparecem na área de resultados. Uma linha aparece na região da linha de controlo (C) e outra linha aparece na região da linha de teste (T).



Nota: A intensidade da cor na região da linha de teste (T) pode variar dependendo da concentração de antigénios da nucleoproteína viral SARS-CoV-2 na amostra. Qualquer tom de cor na região da linha de teste (T) deve ser considerado um resultado positivo. Observe que este é apenas um teste qualitativo e não pode determinar a concentração de analito na amostra.

Negativo:

Apenas uma linha colorida aparece na região da linha de controlo (C). Nenhuma linha colorida aparece na região da linha de teste (T).



Inválido:

A linha de controlo (C) não aparece. Os resultados de qualquer teste que não produziu uma linha de controlo no tempo de leitura especificado devem ser descartados. Reveja o procedimento e repita o teste com um novo teste cassete. 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 cassete:

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 é apenas para diagnóstico *in-vitro* profissional. Deve ser usado para a detecção qualitativa de antigénios da nucleoproteína viral SARS-CoV-2 apenas em amostras humanas nasais, da nasofaringe ou orofaringe. Com este teste qualitativo não podem ser determinados nem o valor quantitativo nem a taxa de aumento/diminuição da concentração de antigénios da nucleoproteína viral SARS-CoV-2.
- O teste NADAL® COVID-19 Ag detecta apenas a presença de antigénios da nucleoproteína viral SARS-CoV-2 em amostras e não deve ser usado como o único critério para um diagnóstico de COVID-19.
- Ambos os vírus SARS-CoV-2 viáveis e não viáveis podem ser detectados usando o teste NADAL® COVID-19 Ag.
- As secções "Recolha e Preparação de Amostras" bem como "Procedimento de Teste" devem ser seguidas de perto durante os testes. O seu não seguimento pode levar a resultados de teste incorrectos, porque a concentração de antigénio no esfregaço está altamente dependente do 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, a concentração de antigénios 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 em nenhum momento a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2 e deve ser confirmado por ensaio molecular.
- 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.
- Resultados positivos não impedem a co-infecção com outros agentes patogénicos (por exemplo, vírus da gripe A/B).

13. Valores esperados

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

14. Características de Desempenho

Desempenho clínico (espécimes extraídos em tampão sem VTM)

Sensibilidade e especificidade diagnóstica

O Teste NADAL® COVID-19 Ag foi avaliado com amostras clínicas do esfregaço nasofaríngeo e orofaríngeo cujo estado foi confirmado usando RT-PCR (alcance C_t positivo: 20-37). A sensibilidade foi calculada para o alcance de carga viral alta a média (C_t 20-30) e de alta a muito baixa carga viral (C_t 20-37). Os resultados são apresentados nas tabelas seguintes.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positivo	120	0	120
	Negativo	3	726	729
	Total	123	726	849

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

Concordância geral (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Especificidade diagnóstica: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% de intervalo de confiança

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positivo	150	0	150
	Negativo	37	726	763
	Total	187	726	913

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

Concordância geral (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Especificidade diagnóstica: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% de intervalo de confiança

A fim de mostrar a forte dependência da sensibilidade diagnóstica da carga viral, o quadro seguinte demonstra a sensibilidade para diferentes alcances de valores C_t do PCR de referência:

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

Note-se que os valores de C_t podem variar entre diferentes sistemas de PCR com a mesma concentração de vírus.

Em um estudo adicional, o teste NADAL® COVID-19 Ag foi avaliado com amostras clínicas do esfregaço nasal cujo estado foi confirmado usando RT-PCR. Os resultados são apresentados na tabela seguinte.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positivo	Negativo	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positivo	96	0	96
	Negativo	6	138	144
	Total	102	138	240

Sensibilidade diagnóstica (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Concordância geral (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Especificidade diagnóstica: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% de intervalo de confiança

A especificidade do teste NADAL® COVID-19 Ag também foi avaliada com 105 espécimes de esfregaço nasal de sujeitos de teste assintomáticos. O teste NADAL® COVID-19 Ag identificou 105 de 105 amostras como negativas verdadeiras (especificidade >99,9%).

Limite de detecção

O limite de detecção do teste NADAL® COVID-19 Ag é de $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL e foi determinado com um controlo SARS-CoV-2 com um teor de vírus conhecido.

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

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.

Substância	Concentração	Substância	Concentração
3 sprays nasais de venda livre	10%	Éter Gliceril Guaiacol	20 mg/mL
3 elixires bucais de venda livre	10%	Mucina	1%
3 soluções de gotas 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

Substância	Concen-tração	Substância	Concen-tração
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 e interferência microbiana/viral

Amostras negativas e positivas para SARS-CoV-2 contaminadas com os seguintes patogénicos foram testadas usando o teste NADAL® COVID-19 Ag:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, vírus do sarampo, *Streptococcus pneumoniae,* vírus Epstein-Barr*, Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B linhagem Victoria, Influenza B linhagem Yamagata, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, vírus sincicial respiratório, adenovírus, vírus parainfluenza tipos 1, 2, 3, 4, metapneumovírus humano, rinovírus, vírus de Coxsackie tipo A16, norovírus, parotidite epidémica, *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* group C, *Staphylococcus aureus.*

Nenhuma reactividade cruzada ou interferência microbiana/ viral com as amostras foi observada quando testados usando o teste NADAL® COVID-19 Ag.

Precisão

Repetibilidade e Reprodutibilidade

A precisão foi estabelecida testando 10 replicados de controlos negativos, positivos baixos e positivos altos.

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

O teste NADAL® COVID-19 Ag 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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 JC

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Účel použití

Test NADAL® COVID-19 Ag je imunochromatografický test s laterálním tokem pro kvalitativní detekci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2 v lidských nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních vzorcích (viz kapitola 12 „Omezení“). Test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy infekce virem SARS-CoV-2. Mějte na vědomí, že se koncentrace virových nukleoproteinových antigenů může v průběhu onemocnění lišit a může klesnout pod hranici detekce testu. Možnou nakažlivost testovaných osob nelze vyloučit na základě negativního výsledku testu. Provedení testu není automatizované a pro jeho provedení není nutné žádné speciální školení nebo kvalifikace. Test NADAL® COVID-19 Ag 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, ucpání nosu a průjem. Tyto příznaky začínají postupně a ve většině případů jsou mírné. Někteří lidé se nakazí, ale neprojevují se u nich žádné příznaky a necítí se nepříjemně. Většina lidí (cca 80 %) se z nemoci zotavuje bez nutnosti zvláštního ošetření. Přibližně jeden ze šesti lidí nakažených onemocněním COVID-19 je vážně nemocný a má problémy s dýcháním. U starších lidí a lidí s již existujícími zdravotními problémy, jako např. vysoký krevní tlak, srdeční problémy nebo diabetes, je větší pravděpodobnost, že onemocnění bude mít závažný průběh.

COVID-19 se přenáší prostřednictvím respiračních kapének, které vydechují infikovaní lidé kašlem, kýcháním nebo při mluvení. Tyto kapénky mohou být přenášeny přímo na jiné lidi nebo mohou kontaminovat také povrchy, které pak mohou být infekční po dobu několika dní. Odhadovaná inkubační doba nemoci COVID-19 se pohybuje mezi 1 až 14 dny, během níž mohou být lidé infekční, aniž by vykazovali příznaky.

3. Princip testu

Test NADAL® COVID-19 Ag je imunochromatografický test s laterálním tokem pro kvalitativní detekci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2 v lidských nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních vzorcích.

Protilátky proti SARS-CoV-2 jsou imobilizovány v oblasti testovací linie (T) na membráně. Vzorek je přidán do extrakční zkumavky obsahující pufr, aby se uvolnily antigeny SARS-CoV-2. Během testování se extrahované antigeny navážou na protilátky proti SARS-CoV-2, které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na oblast pro nanesení vzorku na testovací kazetě. Směs dále putuje membránou působením kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Komplexy jsou pak zachyceny protilátkami proti SARS-CoV-2 v oblasti testovací linie (T). Přebytečné barevné částice jsou zachyceny v oblasti kontrolní linie (C). Přítomnost barevné linie v oblasti testovací linie (T) poukazuje na pozitivní výsledek. Absence barevné linie v oblasti testovací linie (T) poukazuje na negativní výsledek.

Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie (C) slouží jako procedurální kontrola a indikuje, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo k promočení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 25 NADAL® COVID-19 Ag testovacích kazet*
- Další poskytnutý materiál podle 93/42/EEC:
  Vzhledem k možnému nedostatku dodávek zdravotnických produktů souvisejících s COVID-19 se může výrobce tampónů změnit. Dodávané tampóny proto pocházejí od jednoho z níže uvedených výrobců.
  a) 25 sterilních tampónů, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (zplnomocněný zástupce pro EU EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterilních tampónů, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (zplnomocněný zástupce pro EU Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 sterilních tampónů, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (zplnomocněný zástupce pro EU WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterilních tampónů, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 extrakčních zkumavek s pufrem „Buffer“ (každá 400 µL)** vč. špiček
- 1 držák na činidla
- 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 ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěné ochranné fólii. 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 činidel 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.
- Nenanášejte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.
- Zabraňte křížové kontaminaci vzorků tím, že pro každý nový vzorek použijete novou extrakční zkumavku.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nepoužívejte pufr, pokud je zbarvený nebo zakalený. Zbarvení nebo zakalení může být známkou mikrobiální kontaminace.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během odběru, přípravy a testování vzorku používejte vhodné osobní ochranné prostředky, jako je např. obličejová maska, ochranný plášť, rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potencionálně 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 týkajících se COVID-19.
- 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 potencionálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevdechujte).
- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

Nazální vzorky:

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

Orofaryngeální vzorky:

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

Nazofaryngeální vzorky:

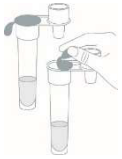
- Zaveďte tampón do nosní dírky paralelně s patrem (ne směrem nahoru), dokud nenarazíte na odpor nebo dokud není vzdálenost stejná jako vzdálenost od ucha k nosní dírce pacienta, což indikuje kontakt s nosohltanem.
- Opatrně třete a otáčejte tampónem. Ponechte tampón několik vteřin na místě, aby absorboval 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:

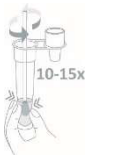
- Používejte pouze tampóny ze syntetických vláken s plastovými tyčinkami. Nepoužívejte tampóny s alginátem vápenatým nebo tampóny s dřevěnými tyčinkami, protože mohou obsahovat látky, které inaktivují některé viry a brání dalšímu testování.
- Výtěry by měly být testovány ihned po odběru. Pro nejlepší 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 pro následnou detekci antigenu pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag. 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, extrakční zkumavky obsahující pufr a/nebo kontroly nechte před testováním dosáhnout pokojové teploty (15-30°C).



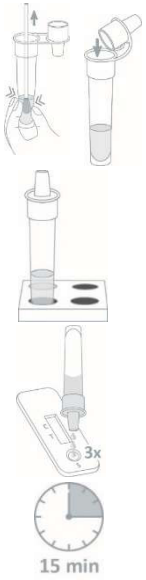
1. Držte extrakční zkumavku obsahující pufr a označenou identifikací pacienta nebo kontroly svisle. Odstraňte hliníkovou fólii ze zkumavky.
2. Vložte tampón s odebraným vzorkem do zkumavky. Otáčejte tampónem a vymáčkněte jej alespoň 10-15krát tak, že přitlačíte stěny extrakční zkumavky proti tampónu, aby se extrahovaly antigeny obsažené v tampónu.



3. Vyjměte tampón a tlačte ho proti stěně zkumavky tak, abyste z něj vytlačili co

nejvíce tekutiny. Zlikvidujte tampón dle předpisů o nakládání s infekčními prostředky.

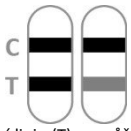
4. Nasaďte špičku s kapátkem na zkumavku.
5. Umístěte zkumavku na určené místo v držáku na činidla.
6. Testovací kazetu vyjměte z fóliového sáčku a použijte ji co nejdříve. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete okamžitě po otevření fóliového sáčku. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.
7. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.
8. Obraťte zkumavku a přeneste 3 kapky extrahovaného roztoku do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.
9. Spusťte stopky.
10. Vyčkejte, dokud se nezobrazí barevná/barevné linie. Výsledek odečtěte po 15 minutách. Po více než 20 minutách již výsledek neodečítejte.



10. Vyhodnocení výsledků

Pozitivní:

Ve výsledkové oblasti se zobrazí dvě barevné linie. Jedna linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C) a druhá linie se zobrazí v oblasti testovací linie (T).



Poznámka: Intenzita barvy v oblasti testovací linie (T) se může lišit v závislosti na koncentraci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2 přítomných ve vzorku. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie (T) by proto měl být vyhodnocen jako pozitivní. Mějte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

Negativní:

Pouze jedna barevná linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C). V oblasti testovací linie (T) se nezobrazí žádná barevná linie.



Neplatný

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



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

11. Kontrola kvality

Součástí testovací kazety je interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se objeví v 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 je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku. Měl by být použit pouze ke kvalitativní detekci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2 v lidských nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních vzorcích. Tímto kvalitativním testem nemohou být zjištěny ani kvantitativní hodnota ani míra zvýšení/snížení koncentrace virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2.
- Test NADAL® COVID-19 Ag detekuje pouze přítomnost virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2 ve vzorcích a neměl by být použit jako jediné kritérium ke stanovení diagnózy onemocnění COVID-19.
- Životaschopné a i životaneschopné viry SARS-CoV-2 mohou být detekovány pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag.
- 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 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 a měl by být potvrzen pomocí molekulárního testu.
- Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty jsou velmi závislé na prevalenci. Při vyhodnocení výsledků diagnostických testů je třeba vzít v úvahu místní prevalenci.
- Pozitivní výsledky nevylučují koinfekci jinými patogeny (např. virus influenza A/B).

13. Očekávané hodnoty

Virové částice SARS-CoV-2 jsou obvykle přítomny v dýchacích cestách pacientů s COVID-19. Pozitivní výsledek testu může indikovat akutní infekci. Koncentrace virů ve vzorcích nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních výtěrů se mohou v průběhu onemocnění lišit a mohou klesnout pod hranici detekce rychlých testů, i když pacienti stále vykazují příznaky. Naopak může být virus detekovatelný po dlouhou dobu i u zotavujících se pacientů. Možnou nakažlivost testovaných osob nelze vyloučit na základě negativního výsledku testu.

14. Výkonnostní charakteristiky

Klinická výkonnost (vzorky extrahované v pufru bez VTM)

Diagnostická senzitivita a specificita

Test NADAL® COVID-19 Ag byl vyhodnocen za použití klinických nazofaryngeálních a orofaryngeálních vzorků výtěrů, jejichž stav byl potvrzen za použití metody RT-PCR (rozsah C_t pozitivní: 20-37). Senzitivita 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:

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
Test NADAL® COVID-19 Ag	Pozitivní	120	0	120
	Negativní	3	726	729
	Celkem	123	726	849

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

Celková shoda (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Diagnostická specificita: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% interval spolehlivosti

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
Test NADAL® COVID-19 Ag	Pozitivní	150	0	150
	Negativní	37	726	763
	Celkem	187	726	913

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

Celková shoda (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Diagnostická specificita: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% interval spolehlivosti

Za účelem prokázání silné závislosti diagnostické senzitivity na virové zátěži ukazuje následující tabulka senzitivitu 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.

V další studii byl test NADAL® COVID-19 Ag vyhodnocen za použití klinických nazálních vzorků výtěrů, jejichž stav byl potvrzen za použití metody RT-PCR. Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

		RT-PCR, C_t <30		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
Test NADAL® COVID-19 Ag	Pozitivní	96	0	96
	Negativní	6	138	144
	Celkem	102	138	240

Diagnostická senzitivita (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Celková shoda (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Diagnostická specificita: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% interval spolehlivosti

Specificita testu NADAL® COVID-19 Ag byla také vyhodnocena za použití 105 vzorků nazálních výtěrů od asymptomatických testovaných jedinců. Test NADAL® COVID-19 Ag identifikoval 105 ze 105 vzorků jako skutečně negativní (specificita >99,9%).

Hranice detekce

Hranice detekce testu NADAL® COVID-19 Ag je $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL a byla stanovena pomocí kontroly SARS-CoV-2 se známým titrem viru.

Hranice detekce testu NADAL® COVID-19 Ag je 0,4 ng/mL pro rekombinantní nukleoprotein SARS-CoV-2.

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.

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
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 a mikrobiální/virová interference

Negativní a pozitivní vzorky na SARS-CoV-2 obohacené následujícími patogeny byly testovány pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virus spalniček, *Streptococcus pneumoniae,* virus Epstein-Barrové, *Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* 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 parainfluenza typ 1, 2, 3, 4, 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 nebyla zjištěna žádná křížová reaktivita nebo mikrobiální/virová interference se vzorky.

Přesnost

Opakovatelnost a reprodukovatelnost

Přesnost byla stanovena testováním 10 replikátů negativních, slabě pozitivních a silně pozitivních kontrol.

Reprodukovatelnost 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 na 3 různých místech po dobu 5 samostatných dnů.

Test NADAL® COVID-19 Ag 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.

Rev. 1, 2022-08-08 MP

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Käyttötarkoitus

NADAL® COVID-19 Ag Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys SARS-CoV-2 nukleoproteiiniantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenä-, nenänielu- tai nielunäytteistä (katso osio 12 "Rajoitukset"). Testi on tarkoitettu SARS-CoV-2-infektioiden diagnosoinnin apuvälineeksi. Huomaa, että viruksen nukleoproteiiniantigeenien 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 Test on tarkoitettu vain ammattikäyttöön.

2. Johdanto ja kliininen merkitys

COVID-19 (koronavirustauti) on hiljattain löydetyn SARS-CoV-2 koronaviruksen aiheuttama infektiotauti. 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 yskiessä, aivastaessa tai puhuessa. Pisarat voivat tarttua suoraan hengittämisen tai nielemisen välityksellä, tai ne voivat kontaminoida kosketuspintoja, joissa ne säilyvät tartuttavina usean päivän ajan. Useimmat arviot COVID-19:n itämisajasta ovat välillä 1-14 päivää, jonka aikana oireettomat henkilöt voivat olla jo tartuttavia.

3. Testiperiaate

NADAL® COVID-19 Ag Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys SARS-CoV-2 nukleoproteiiniantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenä-, nenänielu- tai nielunäytteistä.

Anti-SARS-CoV-2 vasta-aineet ovat immobilisoituina membraanin testilinjan alueella (T). Näyte viedään puskuriliuosta sisältävään uuttoputkeen SARS-CoV-2 antigeenien vapauttamiseksi. Testaamisen aikana, uutetut antigeenit sitoutuvat testikasetin näytetyynylle esipäällystettyjen, väripartikkeleilla konjugoitujen anti-SARS-CoV2-vasta-aineiden kanssa. Seos kulkeutuu membraanilla kromatografisesti kapillaarireaktion ansioista ja reagoi membraanin reagenssien kanssa. Anti-SARS-CoV-2 vasta-aineet kaappaavat kompleksit testilinjan alueella (T). Ylimääräiset väripartikkelit kiinnittyvät kontrollilinjan alueelle (C). Väriviivan läsnäolo testilinjan alueella (T) osoittaa positiivisen tuloksen. Väriviivan puuttuminen testilinjan alueella (T) osoittaa negatiivisen tuloksen.

Väriviivan muodostuminen kontrollilinjan alueelle (C) toimii testin sisäänrakennettuna kontrollina, osoittaen että riittävä näytemäärä on lisätty ja rittävä membraanille imeytyminen on tapahtunut.

4. Reagenssit ja mukana toimitetut materiaalit

- 25 NADAL® COVID-19 Ag testikasettia*
- Toimitetut lisämateriaalit 93/42/ETY-direktiivin mukaisesti: Mahdollisesta COVID-19:ään liittyvästä lääkintätarvikepulasta johtuen näytetikkujen valmistaja voi muuttua. Näin ollen toimitetut näytetikut tulevat yhdeltä alla mainitulta valmistajalta.
  a) 25 steriiliä näytetikkua, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (Valtuutettu EU-edustaja EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 steriiliä näytetikkua, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
  Jiangsu 225109 China (Valtuutettu EU-edustaja Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 steriiliä näytetikkua, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (Valtuutettu EU-edustaja WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 steriiliä näytetikkua, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 uuttoputkea sisältäen puskuriliuoksen ”Buffer” (400 µL kussakin)**, sis. tippakorkit
- 1 reagenssipidike
- 1 pakkausseloste

*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:o 1272/2008. Pitoisuudet alittavat vapautustason.

5. Tarvittavat 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,

säilytysastioiden tai reagenssien biologinen kontaminoituminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

7. Varoitukset ja varotoimet

- Vain ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testipakkauksen komponentteja, jos testipakkaus on vaurioitunut.
- Testit ovat vain kertakäyttöön.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Kontaminaation välttämiseksi, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Vältä näytteiden ristikontaminaatio käyttämällä aina uutta näytteenottoastiaa jokaiselle näytteelle.
- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä käytä puskuriliuosta, mikäli sen väri on muuttunut tai sameutunut. Muuttunut väri tai sameutuminen voivat olla merkkejä mikrobikontaminaatiosta.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä ja testipakkauksia käsitellään.
- Käytä asianmukaisia suojavarusteita, kuten kasvosuojaa, suoja-asua, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja näytteiden keräämisen, valmistelun ja testauksen aikana.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia vaaroja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Näytteiden jatkokäsittelyn ja potilaan hoidollisten toimenpiteiden tulee noudattaa paikallisia COVID-19-säädöksiä ja -ohjeistuksia.
- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien poissaoloa. Näin ollen on suositeltavaa, etta 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

Nenänäyte:

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

Nielunäyte:

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

Nenänielunäyte:

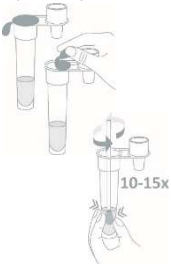
- Työnnä näyetikku sieraimeen kitalaen kanssa yhdensuuntaisesti (ei ylöspäin), kunnes tunnet vastuksen tai kunnes syvyys vastaa etäisyyttä potilaan korvasta sieraimeen, osoittaen kontaktin nenänielun kanssa.
- Hankaa ja pyöritä tikkua varovaisesti. Anna tikun olla paikallaan muutaman sekunnin ajan eritteiden imeytämiseksi.
- 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 kalsiumalginaattitikkuja 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 viruskuljetusnesteessä (VTM), jossa ei ole denaturoivia aineita 2-8°C lämpötilassa 24 tunnin ajan näytteenkeräyksen jälkeen.
- Viruskuljetusnestettä (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 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.

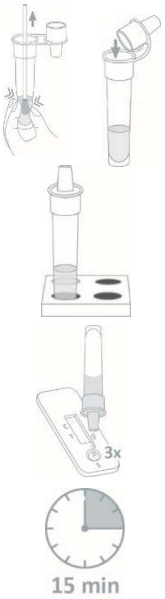
9. Testin suorittaminen

Tuo testit, näytteet, puskuriliuoksen sisältävät uuttoputket ja/tai kontrollit huoneenlämpöön (15-30°C) ennen testaamista.



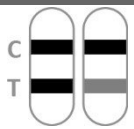
1. Pidä puskuriluoksen sisältävää uuttoputkea, johon merkitty potilaan tai kontrollin tiedot, pystysuorassa. Poista alumiinifolio putkesta.
2. Laita kerätyn näytteen sisältävä näytetikku putkeen. Pyörittele näytetikkua ja painele putken seinämiä vähintään 10-15 kertaa sitä vasten, jotta antigeenit vapautuvat näytetikusta.

3. Poista näytetikku painaen putken seinämiä napakasti sitä vasten, jotta mahdollisimman paljon nestettä vapautuu. Hävitä näytetikku paikallisia tartuttavia aineita koskevia säädöksiä noudattaen.
4. Kiinnitä tippakorkki putkeen.
5. Laita putki osoitetuun kohtaan reagenssipidikkeeseen.
6. Poista testikasetti foliopakkauksesta ja käytä se mahdollisimman pian. Parhaat tulokset saadaan, jos testi suoritetaan välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Merkitse testikasettiin potilaan tai kontrollin tiedot.
7. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle alustalle.
8. Käännä putki ympäri ja annostele 3 tippaa uutettua liuosta testikasetin näyteaukkoon (S).
9. Käynnistä ajastin.
10. Odota väriviivojen muodostumista. Lue testitulos tasan 15 minuutin kuluttua. Älä tulkitse tulosta enää 25 minuutin jälkeen.



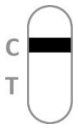
10. Tulosten tulkinta

Positiivinen:
Kaksi väriviivaa muodostuu tulosalueelle. Yksi viiva muodostuu kontrollilinjan alueelle (C) ja toinen viiva muodostuu testilinjan alueelle (T).

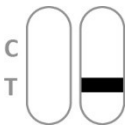


Huomautus: Värin voimakkuus testilinjan alueella (T) voi vaihdella riippuen näytteessä olevien SARS-CoV-2 nukleoproteiiniantigeenien pitoisuudesta. Kaikki värisävyt testilinjan alueella (T) tulee tulkita positiiviseksi tulokseksi. Huomaa, että tämä on kvalitatiivinen testi, eikä sillä voida määrittää analyytin pitoisuutta näytteessä.

Negatiivinen:
Vain yksi väriviiva muodostuu kontrollilinjan alueelle (C). Väriviivaa ei muodostu testilinjan alueelle (T).



Mitätön
Kontrolliviiva (C) ei ilmesty. 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, väärä testin suoritustapa tai eräänlaiset testit ovat yleisimpiä syitä kontrolliviivan epäonnistumiselle.

11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laatukontrollin: Väriviivan muodostuminen kontrollialueelle (C) vahvistaa testin oikeanlaisen toiminnan. Sillä varmistetaan riittävä näytemäärä, oikea suoritustekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen membraanille.

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

12. Rajoitukset

- NADAL® COVID-19 Ag Test on tarkoitettu ainoastaan ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön. Sitä tulee käyttää ainoastaan SARS-CoV-2 nukleoproteiiniantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenä-, nenänielu- tai nielunäytteistä. SARS-CoV-2 nukleoproteiiniantigeenien kvantitatiivista määrää tai pitoisuuden nousua/laskua ei voida määrittää tällä kvalitatiivisella testillä.
- NADAL® COVID-19 Ag Test osoittaa ainoastaan SARS-CoV-2 nukleoproteiiniantigeenien läsnäolon näytteessä, eikä sitä tule käyttää ainoana perusteena COVID-19:n diagnosoinnissa.
- Sekä elinkykyiset että elinkyvyttömät virukset voidaan havaita käyttämällä NADAL® COVID-19 Ag Testiä.
- Osioita "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-infektion aikana.
- Mikäli oireet jatkuvat negatiivisesta tuloksesta huolimatta, lisätestausta muilla kliinisillä menetelmillä suositellaan. Negatiivinen tulos ei milloinkaan poissulje SARS-CoV-2-infektion mahdollisuutta ja se tulisi varmistaa molekyylimäärityksellä.
- Positiiviset ja negatiiviset ennustearvot riippuvat suuresti esiintyvyydestä. Paikallinen esiintyvyys tulisi ottaa huomioon tulkittaessa diagnostisia testituloksia.
- Positiivinen testitulos ei poissulje muiden patogeenien koinfektioita (esim. influenssa A/B-virus).

13. Odotusarvot

SARS-CoV-2 viruspartikkeleja esiintyy normaalisti COVID-19-potilaiden hengitysteissä. Positiivinen testitulos voi tarkoittaa akuuttia infektiota. Viruspitoisuudet nenän, nenänielun tai nielun tikkunäytteissä voivat vaihdella taudin edetessä ja voivat pudota testin havaitsemisrajan alapuolelle, vaikka potilaalla olisikin edelleen oireita. Kääntäen, virus voi olla yhä havaittavissa pitkäänkin jopa toipuneilla potilailla. Potilaan mahdollista tartuttavuutta ei voida poissulkea negatiivisen testituloksen perusteella.

14. Suorituskykyominaisuudet

Kliininen suorituskyky (näytteet uutettu puskuriin ilman VTM:ää)

Diagnostinen herkkyys ja tarkkuus

NADAL® COVID-19 Ag Test arvioitiin käyttäen kliinisiä nenänielu- ja nielunäytteitä, joiden status oli varmistettu

RT-PCR:llä (C_t-alue positiivinen: 20-37). Sensitiivisyys laskettiin alueittain korkeasta kohtalaiseen viruskuormaan (C_t 20-30) ja korkeasta hyvin pieneen viruskuormaan (C_t 20-37).
Tulokset ovat esitetty alla olevissa taulukoissa.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiivinen	120	0	120
	Negatiivinen	3	726	729
	Yhteensä	123	726	849

Diagnostinen sensitiivisyys (C_t 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)*
Kokonaisyhtäpitävyys (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*
Diagnostinen spesifisyys: >99,9% (99,5% - 100%)*
*95% luottamusväli

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiivinen	150	0	150
	Negatiivinen	37	726	763
	Yhteensä	187	726	913

Diagnostinen sensitiivisyys (C_t 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)*
Kokonaisyhtäpitävyys (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*
Diagnostinen spesifisyys: >99,9% (99,5% - 100%)*
*95% luottamusväli

Diagnostisen sensitiivisyyden 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.

NADAL® COVID-19 Ag Test arvioitiin lisätutkimuksessa käyttäen kliinisiä nenänäytteitä, joiden status oli varmistettu RT-PCR:llä. Tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa.

		RT-PCR, C_t<30		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiivinen	96	0	96
	Negatiivinen	6	138	144
	Yhteensä	102	138	240

Diagnostinen sensitiivisyys (C_t <30): 94,12% (87,64%- 97,81%)*
Kokonaisyhtäpitävyys (C_t <30): 97,50% (94,64%- 99,08%)*
Diagnostinen spesifisyys: >99,9% (97,36% - 100%)*
*95% luottamusväli

NADAL® COVID-19 Ag Testin spesifisyys määritettiin myös oireettomilta koehenkilöiltä kerätyillä 105 nenätikkunäytteellä. NADAL® COVID-19 Ag Test tunnisti 105 näytettä 105:stä oikeiksi negatiivisiksi (spesifisyys >99,9%).

Havaitsemisraja
NADAL® COVID-19 Ag Testin havaitsemisraja on $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL ja se määritettiin korkean virustitterin SARS-CoV-2-kontrollilla.
NADAL® COVID-19 Ag Testin havaitsemisraja on 0,4 ng/mL rekombinantille SARS-CoV-2-nukleoproteiinille.

Häiritsevät yhdisteet
Seuraavien yhdisteiden, joita on normaalisti läsnä tai keinotekoisesti vietynä hengitysteissä, ei havaittu häiritsevän NADAL® COVID-19 Ag Testiä alla listatuilla pitoisuuksilla.

Yhdiste	Pitoisuus	Yhdiste	Pitoisuus
3 OTC nenäsumutetta	10%	Guajakoliglyseryylieetteri	20 mg/mL
3 OTC suuvettä	10%	Musiini	1%
3 OTC kurkkuliuosta	10%	Mupirosiini	250 µg/mL
4-asetamidofenoli	10 mg/mL	Oksimetatsoliini	10 mg/mL
Asetyylisalisyylihappo	20 mg/mL	Fenyyliefriini	10 mg/mL
Salbutamoli	20 mg/mL	Fenyylipropanoliamiini	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
Doksylamiinisukkinaatti	1 mg/mL	Triamsinoloni	14 mg/mL
Flunisolidi	3 mg/mL		

Ristireaktiivisuus ja mikrobien/virusten aiheuttamat häiriöt

Seuraavilla patogeeneillä spiikatut SARS-CoV-2 negatiiviset ja positiiviset näytteet testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 Ag Testiä:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, tuhkarokkovirus, *Streptococcus pneumoniae,* Epstein-Barr virus, *Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* A-influenssa (H1N1) pdm09, A-influenssa (H3N2), A-influenssa (H5N1), A-influenssa (H7N9), A-influenssa (H7N7), B-influenssa Victoria-haara, B-influenssa Yamagata-haara, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, RS-virus, adenovirus, parainfluenssavirus tyyppi 1, 2, 3, 4, ihmisen metapneumovirus, rinovirus, coxsackievirus tyyppi A16, norovirus, sikotautivirus, *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* ryhmä C, *Staphylococcus aureus*.

Näytteiden kanssa ei havaittu ristireaktiivisuutta tai mikrobien/virusten aiheuttamaa häiriötä testattuna NADAL® COVID-19 Ag Testillä.

Tarkkuus

Toistettavuus ja uusittavuus

Tarkkuus määritettiin testaamalla 10 replikaattia negatiivista, matalaa positiivista ja korkeaa positiivista kontrollia.

Uusittavuus määritettiin testaamalla negatiiviset, matalat positiiviset ja korkeat positiiviset kontrollitriplikaatit. Testaus suoritettiin 3 käyttäjän toimesta käyttäen 3:a eri NADAL® COVID-19 Ag testierää 3:ssa eri sijainnissa 5:nä eri päivänä.

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

15. Lähteet

1. Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
2. Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 OL

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Avsedd användning

NADAL® COVID-19 Ag-testet är en lateral flödeskromatografisk immunoanalys för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2-virala nukleoproteinantigener i humana nasala, nasofaryngeala eller orofaryngeala prov (se avsnitt 12 'Begränsningar'). Detta test är avsett att användas som hjälpmedel vid diagnos av SARS-CoV-2-infektion. Observera att koncentrationen av virala nukleoproteinantigener kan variera under sjukdomsförloppet och kan ligga under testets gränsvärde. Eventuell smitta hos testpersoner kan inte uteslutas baserat på negativa test-resultat. Testproceduren är inte automatiserad och kräver ingen särskild utbildning eller kvalificering. NADAL® COVID-19 Ag Test är endast avsedda för professionellt bruk.

2. Introduktion och klinisk betydelse

COVID-19 *(Coronavirus disease)* är en infektionssjukdom orsakad av det nyligen upptäckta coronaviruset SARS-CoV-2. De vanligaste symptomen på COVID-19 är feber, torr hosta, trötthet, sputumproduktion, andnöd, halsont och huvudvärk. Vissa patienter kan uppleva muskelvärk, frossa, illamående, nästäppa och diarré. Dessa symptom uppträder gradvis och är i de flesta fall milda. En del människor 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 människor och de med tidigare kända diagnoser såsom högt blodtryck, hjärtproblem eller diabetes är mer benägna att utveckla en allvarlig sjukdom.

COVID-19 överförs som droppsmitta vid närkontakt, till exempel då man hostar, nyser eller pratar med smittad person. Dessa droppar kan inandas direkt av andra människor eller kontaminera ytor och föremål som kan vara smittsamma i flera dagar. De flesta uppskattningar av inkubationsperioden för COVID-19 sträcker sig från 1 till 14 dagar, varav människor redan kan vara smittbärare utan att uppvisa sjukdoms-symptom.

3. Testprincip

NADAL® COVID-19 Ag-testet är en lateral flödeskromatografisk immunoanalys för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2 virala nukleoproteinantigener i humana nasala, nasofaryngeala eller orofaryngeala prov.

Anti-SARS-CoV-2-antikroppar immobiliseras i membranets testlinjeområde (T). Ett prov sätts till ett extraktionsrör innehållande buffert för att frisätta SARS-CoV-2-antigener. Under testningen binder extraherade antigener till anti-SARS-CoV-2-antikroppar konjugerade till färgade partiklar och är förbelagda på provdynan på testkassetten. Blandningen migrerar längs med membranet genom kapillärverkan och interagerar med reagensen på membranet. Komplexen fångas sedan upp med anti-SARS-CoV-2-antikroppar i testlinje-området (T). Överflödiga färgade partiklar fångas sedan i kontrollinjeområdet (C). Närvaron av en färgad linje i testlinjeområdet (T) indikerar ett positivt resultat. Frånvaron av en färgad linje i testlinjeområdet (T) indikerar ett negativt resultat.

Bildandet av en färgad linje i kontrollinjeområdet (C) fungerar som en procedurkontroll, vilket indikerar att korrekt volym av provet har lagts till och membranvätning har uppstått.

4. Reagenser och tillhandahållet material

- 25 NADAL® COVID-19 Ag testkassetter*
- Ytterligare tillhandahållet material enligt 93/42/EEC:
  På grund av eventuella leveransbegränsningar för COVID-19-relaterade medicinska tillbehörsprodukter kan tillverkaren av provtagningspinnarna ändras. Därför kommer de medföljande provtagningspinnarna från en av de tillverkare som anges nedan.
  a) 25 sterila provtagningspinnar, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (auktoriserad EU-representant EMERGO EUROPE, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterila provtagningspinnar, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (auktoriserad EU-representant Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 sterila provtagningspinnar, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (auktoriserad EU-representant WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterila provtagningspinnar, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 extraktionsrör innehållande buffert 'Buffer' (400 µL i vardera)** inkl. droppplock
- 1 reagenshållare
- 1 bipacksedel

*Innehåller konserveringsmedlet natriumazid: <0,1%
**Buffert som innehåller följande konserveringsmedel: natriumazid: <0,1 mg/mL
Rengöringsmedel som finns i bufferten lyserar och neutraliserar viruset.

Ingen faromärkning krävs enligt CLP förordningen (EG) Nº 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 utgångsdatumet som finns tryckt på folieförpackningen. Testkassetterna bör 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 test och kitkomponenterna från kontaminering. Använd inte testet om det finns bevis på mikrobiell kontaminering eller utfällning. Biologisk kontaminering av doseringsutrustning, behållare eller reagens kan leda till falska resultat.

7. Varningar och Försiktighetsåtgärder

- Endast för professionell *in-vitro*-diagnostiskt bruk.
- Läs igenom testproceduren noggrant innan testet utförs.
- Använd inte testet efter att utgångsdatumet på förpackningen har passerat.
- Använd inte testet om folieförpackningen är skadad.
- Testerna är endast för engångsbruk.
- Tillsätt inte provmaterial i reaktionsområdet (resultatområde).
- För att undvika kontaminering bör inte reaktionsområdet (resultatområdet) vidröras.
- Undvik korskontaminering av prover genom att använda en ny extraktionstub för varje prov som erhållits.
- Ersätt eller blanda inte komponenter från olika testkit.
- Använd inte bufferten om den är missfärgad eller grumlig. Missfärgning eller grumlighet kan vara ett tecken på mikrobiell kontaminering.
- Ät, drick eller rök ej i området där provmaterial och testkit hanteras.
- Använd lämplig personlig skyddsutrustning, såsom ansiktsmask, isoleringskläder, handskar och ögonskydd vid provtagningen, förberedelserna och testförfaranden.
- 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 COVID-19-riktlinjer och förordningar.
- Testkittet innehåller produkter av animaliskt ursprung. Certifierad kunskap om djurs ursprung och/eller sanitära tillstånd garanterar inte fullständigt frånvaron av överförbara patogena ämnen. Det rekommenderas därför att dessa produkter behandlas som potentiellt infektiösa och hanteras i enlighet med vanliga säkerhetsåtgärder (t.ex., skall inte intas eller inandas).
- Temperatur kan påverka testresultaten negativt.
- Använt testmaterial ska kasseras enligt lokala regleringar.

8. Provtagning och Förberedelser

Nasalt prov:

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

Orofaryngealt prov:

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

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 nasopharynx.
- 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 inte nödvändigt att samla prov från båda sidorna om spetsen är mättad med vätska från den första provtagningen.

Notera:

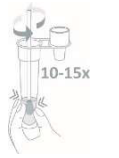
- Använd endast provtagningspinnar av syntetfiber med plastskaft. Använd inte kalciumalginatpinnar eller provtagningspinnar med träskaft eftersom de kan innehålla ämnen som inaktiverar vissa virus och hämmar vidare testning.
- Svabbprover bör testas omedelbart efter insamling. Använd färska samlade prover för bästa testprestanda.
- Om testning inte sker omedelbart kan svabbproverna förvaras i viraltransportmedium (VTM) utan denatureringsmedel vid 2-8°C i 24 timmar efter insamling.
- Viraltransportmedium (VTM) utan denatureringsmedel såväl som VTM innehållande virusinaktiverande medel som utvärderades med testet, kan användas under provförvaringen för den efterföljande antigendetekteringen med NADAL® COVID-19 Ag-testet. 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 kan leda till felaktiga testresultat.

9. Testprocedur

Låt tester, provmaterial, extraktionsrör innehållande buffert och/eller kontroller nå rumstemperatur (15-30°C) innan testning.



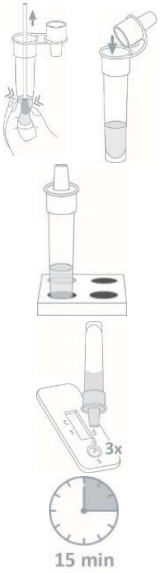
1. Håll ett extraktionsrör innehållande buffert och som är märkt med patient- eller kontrollidentifiering vertikalt. Riv av aluminiumfolien från röret.
2. För ned provtagningspinnen med provet i röret. Virvla provtagningspinnen och pressa den åtminstone 10-15 gånger genom att komprimera extraktionsrörets vägg mot provtagningspinnen för att extrahera antigenerna från provtagningspinnen.



3. Ta bort provtagningspinnen och tryck den ordentligt mot rörets vägg för att släppa så mycket vätska som möjligt.

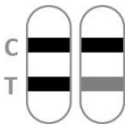
Kassera provtagningspinnen i enlighet med riktlinjerna för hantering av smittämnen.

4. Fäst ett lock på extraktionsröret.
5. Placera röret i det angivna området för reagenshållaren.
6. 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.
7. Placera testkassetten på en ren och jämn yta.
8. Vänd röret upp och ner och tillsätt 3 droppar av den extraherade lösningen till provbrunnen (S) på testkassetten.
9. Starta timern.
10. Vänta på att de färgade linjerna/linjen framträder. Läs resultatet efter 15 minuter. Tolka inte resultatet efter mer än 20 minuter.



10. Tolkning av resultat

Positivt:
Två färgade linjer framträder i resultatområdet. En linje framträder i kontrollinjeområdet (C) och den andra linjen framträder i testlinjeområdet (T).



Obs: Färgintensiteten i testlinjeområdet (T) kan variera beroende på koncentrationen av SARS-CoV-2 virala nukleoproteinantigener i provet. Varje färgnyans i testlinjeområdet (T) bör betraktas som ett positivt resultat. Observera att detta endast är ett kvalitativt test och testet kan inte bestämma analytkoncentrationen i provet.

Negativt:
Endast en färgad linje visas i kontrollinjeområdet (C). Ingen färgad linje visas i testlinjeområdet (T).



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



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

11. Kvalitetskontroll

En intern procedurkontroll ingår i testkassetten:

En färgad linje i kontrollinjeområdet (C) anses vara en intern procedurkontroll. Den bekräftar tillräcklig volym av prov, adekvat fuktning av membranet och korrekt testutförande.

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

12. Begränsningar

- NADAL® COVID-19 Ag-testet är endast för professionellt *in-vitro* diagnostiskt bruk. Testet ska endast användas för kvalitativ detektion av virala nukleoproteinantigener från SARS-CoV-2 i humana nasala, nasofaryngeala eller orofaryngeala prov. Varken det kvantitativa värdet eller hastigheten för ökning / minskning i koncentrationen av SARS-CoV-2-virala nukleoproteinantigener kan bestämmas med detta kvalitativa test.
- NADAL® COVID-19 Ag-testet detekterar endast närvaron av SARS-CoV-2-virala nukleoproteinantigener i prover och bör inte användas som det enda kriteriet för COVID-19-diagnos.
- Både livskraftiga och icke-livskraftiga SARS-CoV-2-virus kan detekteras med NADAL® COVID-19 Ag-test.
- Avsnitten ”Provtagning och Förberedelser” samt ”Testprocedur” 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-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-infektion och bör bekräftas via molekylär analys.
- Positiva och negativa prediktiva värden är mycket beroende av prevalensen. Den lokala prevalensen bör beaktas vid tolkning av diagnostiska testresultat.
- Positiva resultat utesluter inte samtidiga infektioner med andra patogener (t.ex. influensavirus A/B).

13. Förväntade värden

SARS-CoV-2-virala partiklar finns normalt i andningsorgan hos COVID-19-patienter. Ett positivt testresultat kan indikera en akut infektion. Viruskoncentrationer i nasala, nasofaryngeala eller orofaryngeala prover 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.

14. Prestandaegenskaper

Klinisk prestanda (prover extraherade i buffert utan VTM)
Diagnostisk sensitivitet och specificitet
NADAL® COVID-19 Ag-testet utvärderades med kliniska nasofaryngeala och orofaryngeala svabbprover vars status bekräftades med RT-PCR (C_t-intervall positivt: 20-37). Sensitiviteten 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 tabeller.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positiv	Negativ	Totalt
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	120	0	120
	Negativ	3	726	729
	Totalt	123	726	849

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

Översiktlig överenskommelse: (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% konfidensintervall

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positiv	Negativ	Totalt
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	150	0	150
	Negativ	37	726	763
	Totalt	187	726	913

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

Översiktlig överenskommelse: (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% konfidensintervall

För att visa det starka beroendet av den diagnostiska sensitiviteten på virusbelastningen visar följande tabell 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 Ct-värden kan variera mellan olika PCR-system med samma viruskoncentration.

I en ytterligare studie, NADAL® COVID-19 Ag-testet utvärderades med kliniska nasala svabbprover vars status bekräftades med RT-PCR. Resultaten presenteras i följande tabell.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positiv	Negativ	Totalt
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	96	0	96
	Negativ	6	138	144
	Totalt	102	138	240

Diagnostisk sensitivitet (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Översiktlig överenskommelse (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% konfidensintervall

Specificiteten för NADAL® COVID-19 Ag-testet utvärderades också med 105 nasala svabbprover från asymptomatiska testpersoner. NADAL® COVID-19 Ag-testet identifierade 105 av 105 prover som sanna negativa (specificitet> 99,9%).

Detektionsgräns

Detektionsgränsen för NADAL® COVID-19 Ag -testet är 2 x $10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL och bestämdes med en SARS-CoV-2-kontroll med en känd virustiter.

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

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-testet.

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
3 OTC-nässpray	10%	Guaifenesin	20 mg/mL
3 OTC munvatten	10%	Mucin	1%
3 OTC-lösningar för hals	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 och mikrobiella/virala interferenser

SARS-CoV-2 negativa och positiva prover spetsade med följande patogener testades med NADAL® COVID-19 Ag Test:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mässlingvirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, 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 virustyp 1, 2, 3, 4, humant metapneumovirus, rinovirus, coxsackievirus typ A16, norovirus, påssjukevirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus agreocia, Streptokocker grupp C, Staphylococcus aureus.*

Ingen korsreaktivitet eller mikrobiella/virala interferenser med proverna observerades vid testning med NADAL® COVID-19 Ag Test.

Noggrannhet

Repeterbarhet och reproducerbarhet

Precision fastställdes genom att testa 10 replikat av negativa, lågt positiva och högt positiva kontroller.

Reproducerbarheten 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 testpartier på 3 olika platser under 5 separata dagar.

NADAL® COVID-19 Ag-testet visade acceptabel 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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 KS

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Tilsigtet anvendelse

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

2. Introduktion og klinisk betydning

COVID-19 *(Coronavirus 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, hjerte-problemer 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. Disse dråber kan indåndes eller indtages direkte af andre mennesker eller kan forurene overflader, som derefter kan være smitsomme i flere dage. De fleste estimater af inkubationsperioden for COVID-19 spænder fra 1 til 14 dage, hvor folk måske allerede er smitsomme uden at vise sygdomssymptomer.

3. Testprincip

NADAL® COVID-19 Ag-testen er en lateral flow-kromatografisk immunanalyse til kvalitativ påvisning af SARS-CoV-2 virale nukleoprotein-antigener i humane nasale, nasopharyngeale eller oropharyngeale prøver.

Anti-SARS-CoV-2 antistoffer immobiliseres i membranens testlinieområde (T). En prøve tilsættes til et ekstraktionsrør indeholdende buffer for at frigive SARS-CoV-2-antigener. Under testen binder ekstraherede antigener til anti-SARS-CoV-2-antistoffer konjugeret til farvede partikler og males på forhånd på prøvekassetten. Blandingen vandrer derefter langs membranen kromatografisk ved kapillærvirkning og interagerer med reagenserne på membranen. Komplekserne fanges derefter af anti-SARS-CoV-2-antistoffer i testlinje-regionen (T). Overskydende farvede partikler fanges i kontrollinjeområdet (C). Tilstedeværelsen af en farvet linje i testlinjeområdet (T) indikerer et positivt resultat. Fraværet af en farvet linje i testlinjeområdet (T) indikerer et negativt resultat.

Dannelsen af en farvet linie i kontrollinjeregionen (C) tjener som en procedurekontrol, hvilket indikerer, at det korrekte volumen af prøven er blevet tilsat, og at membranvæggen er fundet.

4. Leverede reagenser og materialer

- 25 NADAL® COVID-19 Ag testkassetter*
- Yderligere materiale leveret i henhold til 93/42/EØF:
  På grund af mulig leveringsmangel på COVID-19-relaterede medicinske tilbehørsprodukter kan vatpindeproducenten muligvis ændre sig. Derfor leveres de medfølgende vatpinde fra en af producenterne anført nedenfor.
  a) 25 sterile vatpinde, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (autoriseret EU repræsentant EMERGO EUROPA, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterile vatpinde, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 Kina (autoriseret EU repræsentativ Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 sterile vatpinde, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu-provinsen (autoriseret EU repræsentativ WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterile vatpinde, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 ekstraktionsrør med buffer væske (400 µL hver)**, inkl. dropper hætter
- 1 reagensholder
- 1 indlægsseddel

*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.
- Håndter 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 COVID-19 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

Nasal prøve:

- Det er vigtigt at få så meget sekret som muligt. Indfør vatpinden i næseboret.
- Skub forsigtigt vatpinden, indtil du møder modstand ved turbilanerne (op til 2,5 cm inde i næseboret).
- Drej vatpinden 5 gange mod næsevæggen for at sikre, at både slim og celler opsamles.
- Træk langsomt vatpinden ud, mens du fortsat drejer den.
- Gentag denne proces i det andet næsebor med den samme vatpind for at sikre, at der opsamles tilstrækkelig prøvevolumen fra begge næsehuler.

Oropharyngeal prøve:

- Indsæt forsigtigt en steril vatpind i svælget, og indsaml sekreter ved at børste vatpinden flere gange mod den rødme bageste svælgvæg og begge tonsillarsøjler. Undgå at røre ved tungen, tænderne og tandkødet.

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 podepinde med treaksler, da de kan indeholde stoffer, der inaktiverer nogle vira og hæmmer yderligere test.
- Prøver af podepinde skal testes straks efter indsamling. Brug nysamlede prøver til den bedste testydelse.
- Hvis de ikke testes med det samme, kan podeprøver opbevares i viralt transportmedium (VTM) uden denatureringsmidler ved 2-8°C i 24 timer efter opsamling.
- Viraltransportmedie (VTM) uden denatureringsmidler såvel som VTM indeholdende virusinaktiverende midler og evalueret med testen kan bruges under prøveopbevaring til den efterfølgende antigenpåvisning ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag-testen. For at påvirke følsomheden så lidt som muligt anbefales et lavt volumen VTM (maks. 1 mL). Testproceduren ved anvendelse af viralt transportmedie (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.

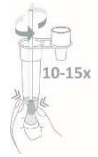
9. Testprocedure

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

1. Hold et ekstraktionsrør med buffer, som er mærket med patientens eller kontrolidentifikation i en lodret position. Fjern aluminiumslukningen fra ekstraktionsrøret.



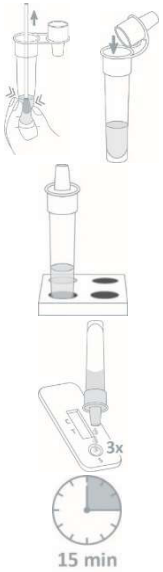
2. Indsæt vatpinden med den indsamlede prøve i røret. Hvirvler vatpinden og klem den 10-15 gange ved at komprimere ekstraktionsrørets væg mod podepinden for at ekstrahere antigenerne i podepinden.



3. Fjern vatpinden, og tryk den fast mod rørvæggen for at frigive så meget væske som muligt. Bortskaf podepinden i overensstemmelse

med retningslinjerne for håndtering af smitsomme stoffer.

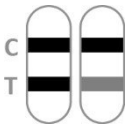
4. Sæt låget med dropper hætten på i toppen af ekstraktionsrøret.
5. Stil ekstraktionsrøret lodret i den medfølgende reagensholder.
6. Fjern testkassetten fra folieposen, og brug den hurtigst muligt. De bedste resultater opnås, hvis testen udføres umiddelbart efter åbning af folieposen. Mærk testkassetten med patientens eller kontrolidentifikation.
7. Anbring testkassetten på en ren og plan overflade.
8. Tag ekstraktionsrøret fra holderen, vend røret og overfør 3 dråber af den ekstraherede opløsning til prøvebrønden (S) i testkassetten.
9. Start timeren.
10. Vent til de farvede streger vises. Læs testresultatet efter nøjagtigt 15 minutter. Fortolk ikke resultatet efter mere end 20 minutter.



10. Resultatfortolkning

Positive:

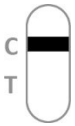
To farvede linjer vises i resultatområdet. En linje vises i kontrollinjeområdet (C), og den anden linje vises i testlinjeområdet (T).



Bemærk: Farveintensiteten i testlinieområdet (T) kan variere afhængigt af koncentrationen af SARS-CoV-2 virale nukleoproteinantigener i prøven. Enhver farvetone i testlinjeområdet (T) skal betragtes som et positivt resultat. Bemærk, at dette kun er en kvalitativ test, og at den ikke kan bestemme analytkoncentrationen i prøvenspecimen.

Negativ:

Kun en farvet linje vises i kontrollinjeområdet (C). Ingen farvet linje vises i testlinjeområdet (T).



Ugyldig

Kontrollinjen (C) vises ikke. Resultater fra enhver test, der ikke har produceret en kontrollinje på det angivne aflæsningstidspunkt, 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 vises i kontrollinjeområdet (C), betragtes som en intern procedurekontrol. Det bekræfter tilstrækkeligt prøvevolumen, tilstrækkelig membranoptrækning og korrekt procedureteknik.

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

12. Begrænsninger

- NADAL® COVID-19 Ag-testen er kun beregnet til professionel *in-vitro*-diagnostisk brug. Det skal kun bruges til kvalitativ påvisning af SARS-CoV-2 virale nukleoproteinantigener i humane nasale, nasopharyngeale eller oropharyngeale prøver. Hverken den kvantitative værdi eller hastigheden af stigning/fald i koncentrationen af SARS-CoV-2 virale nukleoproteinantigener kan bestemmes med denne kvalitative test.
- NADAL® COVID-19 Ag-testen detekterer kun tilstedeværelsen af SARS-CoV-2 virale nukleoproteinantigener i prøver og bør ikke bruges som det eneste kriterium for en diagnose af COVID-19.
- Både levedygtige og ikke-levedygtige SARS-CoV-2-vira kan påvises ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag-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-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-infektion og skal bekræftes via molekylær assay.
- Positive og negative prædiktive værdier er stærkt afhængige af prævalens. Der bør tages hensyn til den lokale prævalens ved fortolkning af diagnostiske testresultater.
- Positive resultater udelukker ikke samtidige infektioner med andre patogener (f.eks. influenzavirus A/B).

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 prøver fra nasal, nasopharyngeal eller oropharyngeal podning 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 infektiøsitet kan ikke udelukkes på baggrund af negative testresultater.

14. Ydeevneegenskaber

Klinisk præstation (prøver udvundet i buffer uden VTM)

Diagnostisk følsomhed og specificitet

NADAL® COVID-19 Ag-testen blev evalueret med kliniske prøver fra nasopharyngeal eller oropharyngeal podning, hvis status blev bekræftet ved hjælp af RT-PCR (C_t-interval positivt: 20-37). Følsomheden 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.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positiv	Negativ	Samlet
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	120	0	120
	Negativ	3	726	729
	Samlet	123	726	849

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

Samlet aftale (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% konfidensinterval

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positiv	Negativ	Samlet
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	150	0	150
	Negativ	37	726	763
	Samlet	187	726	913

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

Samlet aftale (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% konfidensinterval

For at vise den stærke afhængighed af den diagnostiske følsomhed af viral belastning viser følgende tabel følsomheden for forskellige C_t-værdiområder for reference-PCR:

C_t rækkevidde	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 en yderligere undersøgelse blev NADAL® COVID-19 Ag-testen evalueret med kliniske nasale vatpindeprøver, hvis status blev bekræftet ved hjælp af RT-PCR. Resultaterne er angivet i det følgende skema.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positiv	Negativ	Samlet
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positiv	96	0	96
	Negativ	6	138	144
	Samlet	102	138	240

Diagnostisk følsomhed (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Overordnet overensstemmelse (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Diagnostisk specificitet: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% konfidensinterval

Specificiteten af NADAL® COVID-19 Ag-testen blev også evalueret med 105 næsepodninger fra asymptomatiske testpersoner. NADAL® COVID-19 Ag-testen identificerede 105 ud af 105 -prøver som ægte negative (specificitet >99,9%)

Detektionsgrænse

Påvisningsgrænsen for NADAL® COVID-19 Ag-testen er $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL og blev bestemt med en SARS-CoV-2-kontrol med en kendt virustitel.

Detektionsgrænsen for NADAL® COVID-19 Ag-testen er 0,4 ng/mL for rekombinant SARS-CoV-2-nukleoprotein.

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-testen.

Stof	Koncentration	Stof	Koncentration
3 OTC næsespray	10%	Guaiacol glycerylether	20 mg/mL
3 OTC mundskyl	10%	Mucin	1%
3 OTC ondt i halsen væsker	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamido-phenol	10 mg/mL	Oxymetazolin	10 mg/mL
Acetylsalicylsyre	20 mg/mL	Phenylephrin	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Phenylpro-panolamine	20 mg/mL
Chlorpheniramin	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextromethor-phan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Diphenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylamine succinat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Krydsreaktivitet og mikrobiel/viral interferens

Negative og positive SARS-CoV-2 prøver tilsat de følgende patogener blev testet ved anvendelse af NADAL® COVID-19 Ag Test:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mæslingevirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis,* kighostebakterie influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5za1) A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Victoria-afstamning, Influenza B Yamagata-afstamning, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratorisk syncytial virus, adenovirus, parainfluenzavirus type 1, 2, 3, 4, human metapneumovirus coxsackievirus type A16, norovirus, fåresygevirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* gruppe C, *Staphylococcus aureus*.

Der blev ikke observeret nogen krydsreaktivitet eller mikrobiel/viral interferens med prøverne, når de blev testet ved hjælp af NADAL® COVID-19 Ag-testen.

Præcision

Gentagelighed og reproducerbarhed

Præcision blev etableret ved at teste 10 replikater af negative, lave positive og høje positive kontroller.

Reproducerbarhed blev etableret ved at teste triplikater af negative, lave og høje positive kontroller. Test blev udført af 3 operatører under anvendelse af 3 uafhængige NADAL® COVID-19 Ag testpartier på 3 forskellige steder på 5 separate dage.

NADAL® COVID-19 Ag-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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.

Rev. 1, 2022-08-08 Tr. ag.

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Tiltenkt Bruk

NADAL® COVID-19 Ag Test er en lateral strømningskromatografisk immunanalyse for kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2 nukleoproteinantigener i humane nasale, nasofaryngeale eller orofaryngeale prøver (se avsnitt 12 'Begrensninger'). Denne testen er beregnet for bruk som hjelpemiddel ved diagnostisering av infeksjoner med SARS-CoV-2. Merk at konsentrasjonen av 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 Test er kun beregnet på profesjonell bruk.

2. Introduksjon og klinisk signifikans

COVID-19 *(Coronavirus disease)* er en smittsom sykdom forårsaket av det nylig oppdagede coronavirus SARS-CoV-2. De vanligste symptomene på COVID-19 er feber, tørr hoste, tretthet, sputumproduksjon, kortpustethet, sår hals og hodepine. Noen pasienter kan ha myalgi, frysninger, kvalme, nesetetthet og diaré. Disse symptomene begynner gradvis og er milde i de fleste tilfeller. Noen mennesker blir smittet, men utvikler ingen symptomer og føler seg ikke uvel. De fleste mennesker (ca. 80%) blir friske av sykdommen uten spesiell behandling. Omtrent én av seks personer som blir smittet med COVID-19 blir alvorlig syke og utvikler pustevansker. Eldre mennesker, og de med pre-eksisterende tilstander, for eksempel høyt blodtrykk, hjerteproblemer eller diabetes, har større sannsynlighet for å utvikle alvorlig sykdom.

COVID-19 overføres via luftveisdråper som blir pustet ut av infiserte mennesker via hoste, nysing eller prat. Disse dråpene kan inhaleres eller inntas direkte av andre mennesker eller kan forurense overflater, som kan være smittsomme i flere dager. De fleste estimater av inkubasjonsperioden for COVID-19 varierer fra 1 til 14 dager, hvor folk allerede kan være smittsomme uten å vise sykdomssymptomer.

3. Testprinsipp

NADAL® COVID-19 Ag Test er en lateral strømningskromatografisk immunanalyse for kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2 nukleoproteinantigener i humane nasale, nasofaryngeale eller orofaryngeale prøver.

Anti-SARS-CoV-2 antistoffer immobiliseres i testlinjeområdet (T) av membranen. En prøve tilsettes et ekstraksjonsrør som inneholder buffer for å frigjøre SARS-CoV-2-antigener. Under testen bindes ekstraherte antigener til anti-SARS-CoV-2 antistoffer konjugert til fargede partikler og appliseres på forhånd til prøvekassetten. 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 i testlinjeområdet (T). Overflødige fargede partikler fanges opp i kontroll-linjeregionen (C). Tilstedeværelsen av en farget linje i testlinjeområdet (T) indikerer et positivt resultat. Fraværet av en farget linje i testlinjeområdet (T) indikerer et negativt resultat.

Dannelsen av en farget linje i kontroll-linjeområdet (C) virker som en prosedyrekontroll, noe som indikerer at riktig volum av prøven er tilsatt og absorbering i membranen har forekommet.

4. Medfølgende reagenser og materialer

- 25 NADAL® COVID-19 Ag testkassetter*
- Tilleggsmateriale levert i henhold til 93/42/EEC:
  På grunn av mulig forsyningsmangel på COVID-19-relaterte medisinske tilbehør, kan vattpinneprodusenten endres. Derfor er de medfølgende vattpinnene fra en av produsentene som er oppført nedenfor.
  a) 25 sterile vattpinner, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (autorisert EU-representant EMERGO EUROPA, The Hague, The Netherlands)
  b) 25 sterile vattpinner, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
  Jiangsu 225109 China (autorisert EU-representant Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 sterile vattpinner, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu provins (autorisert EU-representant WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 sterile vattpinner, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A.,
  Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 ekstraksjonsrør inneholdende buffer (400 µL hver)** inkludert dråpeteller
- 1 reagensholder
- 1 pakningsvedlegg

*inneholder konserveringsmiddelet natriumazid: <0,1%

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

Rensemiddel i bufferen lyser og nøytraliserer viruset.

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

5. Ytterligere nødvendige materialer

- Stoppeklokke

6. Oppbevaring

Testsettene skal lagres ved 2-30°C frem til angitt utløpsdato. Testkassetter er stabile til utløpsdatoen som er trykt på folieposene. Testkassetter må forbli i de forseglede folieposene inntil de brukes. Ikke frys testsettet. Bruk ikke tester etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Det må utvises forsiktighet for å beskytte testsettets komponenter mot forurensning. Ikke bruk test kit komponenter dersom det er tegn på mikrobiell kontaminering eller utfelling. Biologisk forurensning av doseringsutstyr, 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 på reaksjonsområdet (resultatområdet).
- Ikke berør reaksjonsområdet (resultatområdet) for å unngå forurensning.
- Bruk nytt ekstraksjonsrør for hver prøve for å forhindre krysskontaminering.
- Ikke bytt ut eller bland komponenter fra forskjellige testsett.
- Ikke bruk bufferen hvis den er misfarget eller uklar. Misfarging eller uklarhet 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, klargjøring og testprosedyre.
- Håndter alle prøver som om de inneholder smittsomme stoffer. Overhold fastsatte forholdsregler for mikrobiologisk risiko gjennom alle prosedyrer og standardretningslinjer for riktig avhending av prøver.
- Videre behandling av prøver og pasientbehandling bør følge lokale COVID-19 retningslinjer og forskrifter.
- Testpakken inneholder produkter av animalsk opprinnelse. Sertifisert kunnskap om dyrenes opprinnelse og/eller hygieniske tilstand garanterer ikke fullstendig fravær av overførbare patogene stoffer. Det anbefales derfor at disse produktene behandles som potensielt smittsomme og håndteres i samsvar med vanlige sikkerhetsregler (f.eks. ikke svelg eller inhaler).
- Temperatur kan påvirke testresultatene negativt.
- Brukt testmateriale skal kastes i henhold til lokale forskrifter.

8. Prøveinnsamling og Forberedelse

Nasal prøve:

- Det er viktig å få så mye sekresjon som mulig. Før vattpinnen inn i neseboret.
- Skyv vattpinnen forsiktig til motstand oppnås ved nivået til nesemuslingene (opptil 2,5 cm inn i neseboret).
- Roter vattpinnen 5 ganger mot neseveggen for å sikre at både slim og celler samles opp.
- Trekk vattpinnen sakte ut mens du fortsetter å rotere den.
- Gjenta denne prosessen for det andre neseboret med samme vattpinne for å sikre at tilstrekkelig prøvevolum samles fra begge nesehull.

Orofaryngeal prøve:

- Sett en steril vattpinne forsiktig inn i svelget og samle sekreter ved å børste vattpinnen flere ganger mot den rødlige bakre svelgveggen og begge tonsillene. Unngå å berøre tungen, tennene og tannkjøttet.

Nasopharyngeal prøve:

- Før vattpinnen inn i neseboret, parallelt med ganen (ikke oppover) til det oppstår motstand eller avstanden tilsvarer den fra pasientens øre til nesebor, noe som indikerer kontakt med nasopharynx.
- 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.

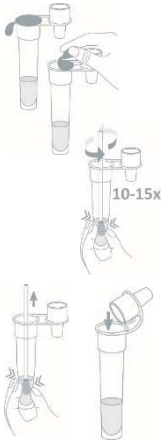
Merk:

- Bruk kun vattpinner av syntetisk fiber med plastskaft. Ikke bruk kalsiumalginatpinner eller vattpinner med treskaft, da de kan inneholde stoffer som inaktiverer noen virus og svekker videre testing.
- Pinneprøver skal testes umiddelbart etter innsamling. Bruk nysamlede prøver for best testytelse.
- Hvis de ikke testes umiddelbart, kan vattpinneprøver lagres i viralt transportmedium (VTM) uten denaturerende midler ved 2-8°C i 24 timer etter oppsamling.
- Viraltransportmedium (VTM) uten denatureringsmidler samt VTM som inneholder virusinaktiverende midler og evaluert med testen, kan brukes under prøveoppbevaring for den påfølgende antigendeteksjonen ved bruk av NADAL® COVID-19 Ag Test. For å påvirke følsomheten så lite som mulig, anbefales 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
  - på 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 til prøven og føre til unøyaktige testresultater.

9. Testprosedyre

Forvar prøver, sekreter, ekstraksjonsrør inneholdnede buffer og/eller kontrollvæske i romtempratur (15-30°C) før testing.

1. Hold et ekstraksjonsrør inneholdende buffer merket med pasient- eller kontrollidentifikasjon vertikalt. Ta vekk aluminiumfolien fra røret.
2. Før vattpinnen med den innsamlede prøven inn i røret. Roter vattpinnen og trykk den i det minste 10-15 ganger mot ekstraksjonsrørets vegg for å presse antigenene ut av vattpinnen.
3. Før ut vattpinnen mens du trykker den fast mot rørveggen for å frigjøre så mye væske som mulig. Kast vattpinnen i samsvar med retningslinjene for håndtering av smittsomme stoffer.
4. Fest dråpetelleren til ekstraksjonsrøret.
5. Plasser ekstraksjonsrøret i det angitte området i holderen.



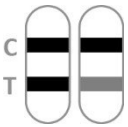
6. Ta testkassetten ut fra folieposen og bruk den snarest mulig. Best resultat oppnås hvis testen utføres umiddelbart etter at folieposen er åpnet. Merk testkassetten med pasient- eller kontrollidentifikasjonen.
7. Plasser testkassetten på et rent og jevnt underlag.
8. Snu ekstraksjonsrøret opp ned og overfør 3 dråper av den ekstraherte løsningen til prøvebrønnen (S) i testkassetten.
9. Start stoppeklokken.
10. Vent til de fargede linjene vises. Les testresultatet etter nøyaktig 15 minutter. Resultatet bør ikke tolkes etter mer enn 20 minutter.



10. Tolkning av resultat

Positivt:

To fargede linjer vises i resultatområdet. En linje vises i kontrollinjeområdet (C) og den andre linjen vises i testlinjeområdet (T).



Merk: Fargeintensiteten i testlinjeområdet (T) kan variere avhengig av konsentrasjonen av SARS-CoV-2 nukleoproteinantigener i prøven. Enhver fargenyanse i testlinjeområdet (T) bør betraktes som et positivt resultat. Merk at dette bare er en kvalitativ test, og den kan ikke bestemme analytisk konsentrasjonen i prøven.

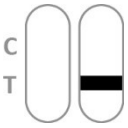
Negativt:

Bare en farget linje vises i kontrollinjeområdet (C). Ingen farget linje vises i testlinjeområdet (T).



Ugyldig

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



Utilstrekkelig prøvevolum, ukorrekt gjennomføring av prosedyren 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 vises i kontroll-linjeområdet (C) betraktes som en intern prosedyrekontroll. Det bekrefter tilstrekkelig prøvevolum, tilstrekkelig absorbering i membranen og riktig prosedyreteknikk.

Good laboratory practice (GLP) anbefaler bruk av eksternt kontrollmateriale for å sikre riktig ytelse av testsettet.

12. Begrensninger

- NADAL® COVID-19 Ag Test er kun for profesjonell *in-vitro*-diagnostisk bruk. Den skal brukes til kvalitativ påvisning av SARS-CoV-2 nukleoproteinantigener i humane nasale, nasofaryngeale eller orofaryngeale prøver. Verken den kvantitative verdien eller graden av økning/reduksjon i konsentrasjonen av SARS-CoV-2 nukleoproteinantigener kan bestemmes med denne kvalitative testen.
- NADAL® COVID-19 Ag Test oppdager bare tilstedeværelsen av SARS-CoV-2 nukleoproteinantigener i prøver og bør ikke brukes som det eneste kriteriet for en diagnose av COVID-19.
- Både levedyktige og ikke-levedyktige SARS-CoV-2-virus kan påvises ved hjelp av NADAL® COVID-19 Ag Test.
- Avsnittene 'Prøveinnsamling og forberedelse' samt 'Testprosedyre' må følges nøye under testing. Unnlatelse 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 sammen med annen klinisk informasjon som legen har tilgjengelig.
- I løpet av SARS-CoV-2-infeksjon kan konsentrasjonen av nukleoproteinantigener falle under testens deteksjonsgrense.
- 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-infeksjon og bør bekreftes via molekylær analyse.
- Positive og negative prediktive verdier er sterkt avhengige av utbredelse. Den lokale prevalensen bør tas i betraktning når du tolker diagnostiske testresultater.
- Positive resultater utelukker ikke samtidig infeksjoner med andre patogener (f.eks. Influensavirus A/B).

13. Forventede verdier

SARS-CoV-2 viruspartikler er normalt tilstede i luftveiene til COVID-19 pasienter. Et positivt testresultat kan indikere en akutt infeksjon. Viruskonsentrasjoner i nasale, nasopharyngeal eller oropharyngeal vattpinneprøver kan variere sykdomsforløpet og kan falle under deteksjonsgrensen ved raske tester, selv om pasientene fremdeles viser symptomer. Omvendt kan viruset fortsette å kunne påvises over lange perioder, selv hos rekonvalesenspasienter. Mulig smittsomhet hos testede personer kan ikke utelukkes basert på negative testresultater.

14. Ytelsesegenskaper

Klinisk ytelse (prøver ekstrahert i buffer uten VTM)

Diagnostisk følsomhet og spesifisitet

NADAL® COVID-19 Ag-testen ble evaluert med kliniske nasopharyngeale og oropharyngeale vattpinneprøver hvis status ble bekreftet ved bruk av RT-PCR (C_t-område positivt: 20-37). Følsomheten 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.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positivt	Negativt	Totalt
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positivt	120	0	120
	Negativt	3	726	729
	Totalt	123	726	849

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

Generell likhet (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Diagnostisk spesifisitet >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% konfidensintervall

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positivt	Negativt	Totalt
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positivt	150	0	150
	Negativt	37	726	763
	Totalt	187	726	913

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

Generell likhet (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Diagnostisk spesifisitet : >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% konfidensintervall

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

C_t rekkevidde	Sensetivitet
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.

I en tilleggsstudie ble NADAL® COVID-19 Ag-testen evaluert med kliniske nasale vattpinneprøver hvis status ble bekreftet ved bruk av RT-PCR. Resultatene er presentert i følgende tabell.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positivt	Negativt	Totalt
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positivt	96	0	96
	Negativt	6	138	144
	Totalt	102	138	240

Diagnostisk følsomhet (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Generell likhet (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Diagnostisk spesifisitet: >99,9% (97,36% - 100%)*

* 95% konfidensintervall

Spesifisiteten til NADAL® COVID-19 Ag-prøven ble også evaluert med 105 nasale vattpinner fra asymptomatiske testpersoner. NADAL® COVID-19 Ag-testen identifiserte 105 av 105-prøver som sant negative (spesifisitet >99,9%).

Deteksjonsgrense

Deteksjonsgrensen for NADAL® COVID-19 Ag Test er $2 \times 10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL og ble bestemt med en SARS-CoV-2-kontroll med en kjent virusprøve.

Deteksjonsgrensen for NADAL® COVID-19 Ag Test er 0,4 ng/mL for rekombinant SARS-CoV-2 nukleoprotein.

Forstyrrende stoffer

Følgende stoffer, vanligvis til stede i luftveisprøver eller kunstig innført i luftveiene, ble evaluert ved konsentrasjonene listet opp nedenfor og viste ingen interferens med NADAL® COVID-19 Ag Test.

Stoff	Konsen-trasjon	Stoff	Konsen-trasjon
3 OTC nesespray	10%	Guaiacol glyseryleter	20 mg/mL
3 OTC munnvask	10%	Mucin	1%
3 OTC væsker mot sår hals	10%	Mupirocin	250 µg/mL
4-acetamido-fenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL
Acetyl-salisylsyre	20 mg/mL	Fenylefrin	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenyl-propanolamin	20 mg/mL
Klorfeniramin	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dekstrome-torfan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhydramin	5 mg/mL	Tobramycin	40 mg/mL
Doxylamine succinat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolid	3 mg/mL		

Kryssreaktivitet og mikrobiell/viral interferens

SARS-CoV-2 negative og positive prøver tilsatt følgende patogener ble testet ved hjelp av NADAL® COVID-19 Ag Test:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, meslingevirus, *Streptococcus pneumoniae,* Epstein-Barr virus*, Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis*, influensa A (H1N1) pdm09, influensa A (H3N2), influensa A (H5N1), influensa A (H7N9), influensa A (H7N7), influensa B Victoria avstamning, Influensa B Yamagata avstamning, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis,* respiratorisk syncytialt virus, adenovirus, parainfluensavirus type 1, 2, 3, 4, humant metapneumovirus, rhinovirus, coxsackievirus type A16, norovirus, kusmavirus, *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* gruppe C, *Staphylococcus aureus.*

Ingen kryssreaktivitet eller mikrobiell/viral interferens med prøvene ble observert ved testing med NADAL® COVID-19 Ag Test.

Presisjon

Repeterbarhet og reproduserbarhet

Presisjon ble etablert ved å teste 10 replikater av negative, lave positive og høye positive kontroller.

Reproduserbarhet ble etablert ved å teste tre eksemplarer av negative, lave og høye positive kontroller. Testing ble utført av 3 operatører ved bruk av 3 uavhengige NADAL® COVID-19 Ag testpartier på 3 forskjellige steder på 5 separate dager.

NADAL® COVID-19 Ag Test viste akseptabel repeterbarhet og reproduserbarhet. De negative og positive verdiene ble korrekt identifisert > 99% av tilfellene.

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.

Rev. 1, 2022-08-08 Tr. ag.

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Beoogd Gebruik

De NADAL® COVID-19 Ag Test is een laterale flow chromatografische immunoassay ten behoeve van de kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 virale nucleoproteïne-antigenen in menselijke nasale, nasofaryngeale en orofaryngeale monsters (zie sectie 12 'Beperkingen'). Deze test is bedoeld als hulpmiddel bij de diagnose van infecties met SARS-CoV-2. 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 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, lopen een grotere kans ernstig ziek te worden.

COVID-19 wordt overgedragen via druppels in de adem die door geïnfecteerde mensen worden uitgeademd via hoesten, niezen of praten. Deze druppeltjes kunnen rechtstreeks door andere mensen worden ingeademd of ingeslikt of kunnen oppervlakken besmetten, die vervolgens enkele dagen besmettelijk kunnen zijn. De meeste schattingen van de incubatietijd voor COVID-19 variëren van 1 tot 14 dagen, waarin mensen mogelijk al besmettelijk zijn zonder ziektesymptomen te vertonen.

3. Testprincipe

De NADAL® COVID-19 Ag Test is een laterale flow chromatografische immunoassay ten behoeve van de kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 virale nucleoproteïne-antigenen in menselijke nasale, nasofaryngeale en orofaryngeale monsters.

Anti-SARS-CoV-2-antilichamen worden geïmmobiliseerd in het testlijngebied (T) van het membraan. Een monster wordt toegevoegd aan een extractiebuisje met buffer om SARS-CoV-2-antigenen vrij te maken. Tijdens de test binden geëxtraheerde antigenen zich aan anti-SARS-CoV-2-antilichamen die zijn geconjugeerd aan gekleurde deeltjes en vooraf zijn 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 in het testlijngebied (T). Overtollige gekleurde deeltjes worden opgevangen in het controlelijngebied (C). De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het testlijngebied (T) duidt op een positief resultaat. Het ontbreken van een rassenbarrière in het testlijngebied (T) duidt op een negatief resultaat.

De vorming van een gekleurde lijn in elk controlelijngebied '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

- 25 NADAL® COVID-19 Ag testcassettes*
- Medische hulpmiddelen geleverd in overeenstemming met 93/42/EEG:
  Door mogelijke tekorten in de levering van aan COVID-19 gerelateerde medische hulpmiddelen kan de fabrikant van de wattenstaafjes veranderen. De wattenstaafjes worden daarom geleverd door een van de onderstaande fabrikanten.
  a) 25 steriele wattenstaafjes, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 USA (erkende EU-vertegenwoordiger EMERGO EUROPE, Den Haag, Nederland)
  b) 25 steriele wattenstaafjes, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
  Jiangsu 225109 China (erkende EU-vertegenwoordiger Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
  c) 25 steriele wattenstaafjes, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  Xinxiu Road 48, Haimen, Jiangsu province (erkende EU-vertegenwoordiger WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)
  d) 25 steriele wattenstaafjes, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 25 extractiebuisjes met buffer (400 µL elk)** incl. druppeldoppen
- 1 reagenshouder
- 1 bijsluiter

*Bevat het conserveermiddel natriumazide: <0,1%

**Buffer met het volgende conserveermiddel: natriumazide: <0,1 mg/mL
De bufferoplossing lyseert en neutraliseert het virus.

Gevaarsetikettering is niet vereist volgens Verordening (EG) nr. 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 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 standaardrichtlijnen in acht voor de juiste verwijdering van specimens.
- Verdere verwerking van monsters en patiëntenbeheer dient de lokale COVID-19 richtlijnen en voorschriften te volgen.
- De testkit bevat producten van dierlijke oorsprong. Gecertificeerde kennis van de oorsprong en/of gezondheidstoestand 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

Neusmonster:

- Het is belangrijk om zoveel mogelijk afscheiding af te nemen. Breng het wattenstaafje in het neusgat in.
- Duw het wattenstaafje zachtjes totdat er enige weerstand is ter hoogte van de neusschelp (tot 2,5 cm in het neusgat).
- Draai het wattenstaafje 5 keer tegen de neuswand om er zeker van te zijn dat zowel slijm als cellen verzameld worden.
- Trek het wattenstaafje langzaam terug terwijl u het blijft ronddraaien.
- Herhaal dit proces voor het andere neusgat met hetzelfde wattenstaafje om ervoor te zorgen dat voldoende neusafscheiding uit beide neusholten wordt afgenomen.

Orofaryngeaal monster:

- Steek voorzichtig een steriel wattenstaafje in de keelholte en verzamel secreties door het wattenstaafje verschillende keren tegen de rode achterste keelholtewand en beide tonsillaire pilaren te borstelen. Voorkom aanraking met de tong, tanden en tandvlees.

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 ronddraait. 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.

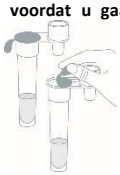
Opmerking:

- 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 tot 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 Test. Om de gevoeligheid zo min mogelijk te beïnvloeden, is een laag volume VTM (max. 1 mL) aanbevolen. De testprocedure bij gebruik van virale transportmedia (VTM) is apart verkrijgbaar:
    - onder de volgende link: https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu

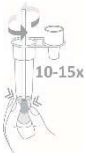
- op aanvraag op +49 941 29010-0 of info@nal-vonminden.com
- Gebruik geen monsters die duidelijk met bloed zijn verontreinigd, aangezien dit de stroom van monsters kan verstoren en tot onnauwkeurige testresultaten kan leiden.

9. Testprocedure

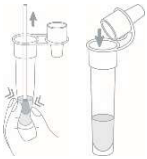
Breng de tests, monsters, extractiebuizen met buffer en/of controles op kamertemperatuur (15-30°C) voordat u gaat testen.



1. Houd een extractiebuis met buffer en verticaal gelabeld met de patiënt- of controle-identificatie vast. Haal de aluminiumfolie van de buis.
2. Steek het wattenstaafje met het verzamelde monster in de buis. Draai het wattenstaafje en knijp er minstens 10-15 keer in door de wand van het extractiebuisje tegen het wattenstaafje te drukken om de antigenen in het wattenstaafje te extraheren.



3. Verwijder het wattenstaafje en druk het stevig tegen de buiswand om zoveel mogelijk vloeistof op te vangen. Gooi het wattenstaafje weg in overeenstemming met de richtlijnen voor het omgaan met infectieuze agentia.



4. Bevestig de druppeldop op de buis.
5. Plaats de buis in de reagenshouder.



6. Haal de testcassette uit het foliezakje en gebruik deze zo snel mogelijk. De beste resultaten worden verkregen als de test direct na opening van het foliezakje wordt uitgevoerd. Label de testcassette met de identificatie van de patiënt of van de controle.
7. Plaats de testcassette op een schone en vlakke ondergrond.



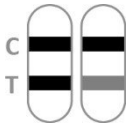
8. Keer het buisje om en breng 3 druppels van de geëxtraheerde oplossing over in het monsterputje (S) van de testcassette.
9. Start de timer.



10. Wacht tot de gekleurde lijn(en) verschijnen. Lees het testresultaat na 15 minuten af. Interpreteer het resultaat niet na 20 minuten of langer.

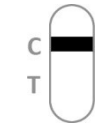
10. Resultaatinterpretatie

Positief:
Er verschijnen twee gekleurde lijnen in het resultaatgebied. Een lijn verschijnt in het controlelijngebied (C) en de andere lijn verschijnt in het testlijngebied (T).

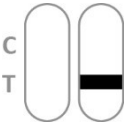


Opmerking: De kleurintensiteit in het testlijngebied (T) kan variëren afhankelijk van de concentratie van SARS-CoV-2 virale nucleoproteïne-antigenen in het monster. Iedere kleurtint in het testlijngebied (T) moet als een positief resultaat worden beschouwd. Merk op dat dit slechts een kwalitatieve test is en dat het de analytconcentratie in het monster niet kan bepalen.

Negatief:
Er verschijnt slechts één gekleurde lijn in het controlelijngebied (C). Er verschijnt geen gekleurde lijn in het testlijngebied (T).



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 in het controlelijngebied (C) verschijnt, 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 Test is alleen voor professioneel diagnostisch gebruik *in-vitro*. Het mag alleen worden gebruikt voor de kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 virale nucleoproteïne-antigenen in menselijke nasale, nasofaryngeale en orofaryngeale monsters. Noch de kwantitatieve waarde, noch de snelheid van toename/afname van de concentratie van SARS-CoV-2 virale nucleoproteïneantigenen kunnen met deze kwalitatieve test worden bepaald.
- De NADAL® COVID-19 Ag Test detecteert alleen de aanwezigheid van virale nucleoproteïne-antigenen SARS-CoV-2 in monsters en mag niet worden gebruikt als het enige criterium voor een diagnose van COVID-19.
- Zowel levensvatbare als niet-levensvatbare SARS-CoV-2-virussen kunnen worden gedetecteerd met behulp van de NADAL® COVID-19 Ag 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 aangezien de antigeencon-

centratie 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-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-infectie uit en dient te worden bevestigd via moleculaire assay.

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. Virus-concentraties in nasale, nasofaryngeale en oropharyngeale 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.

14. Prestatiekenmerken

Klinische prestaties (monsters geëxtraheerd in buffer zonder VTM)

Diagnostische sensitiviteit en specificiteit

De NADAL® COVID-19 Ag Test werd geëvalueerd met klinische nasofaryngeale en orofaryngeale uitstrijkjes waarvan de status werd bevestigd met RT-PCR (C_t -bereik positief: 20-37). De sensitiviteit werd berekend voor het bereik van hoge tot middelhoge virale belasting (C_t 20-30) en van hoge tot zeer lage virale belasting (C_t 20-37). De resultaten worden in de volgende tabellen weergegeven.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Positief	Negatief	Totaal
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positief	120	0	120
	Negatief	3	726	729
	Totaal	123	726	849

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

Algemene overeenstemming (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Diagnostische specificiteit: > 99,9% (99,5% - 100%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Positief	Negatief	Totaal
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positief	150	0	150
	Negatief	37	726	763
	Totaal	187	726	913

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

Algemene overeenstemming (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Diagnostische specificiteit: > 99,9% (99,5% - 100%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

Om de sterke afhankelijkheid van de diagnostische sensitiviteit van de virale belasting weer te geven, toont de volgende tabel de gevoeligheid voor verschillende C_t-waardebereiken van de referentie-PCR:

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

Let op: C_t-waarden kunnen variëren tussen verschillende PCR-systemen bij dezelfde virusconcentratie.

In een aanvullende studie werd de NADAL® COVID-19 Ag Test geëvalueerd met klinische neusuitstrijkjes waarvan de status werd bevestigd met RT-PCR. De resultaten worden in de volgende tabel weergegeven.

		RT-PCR, C_t <30		
		Positief	Negatief	Totaal
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positief	96	0	96
	Negatief	6	138	144
	Totaal	102	138	240

Diagnostische sensitiviteit (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Algemene overeenstemming (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Diagnostische specificiteit: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% betrouwbaarheidsinterval

De specificiteit van de NADAL® COVID-19 Ag Test werd ook geëvalueerd met 105 neusuitstrijkjes van asymptomatische testpersonen. De NADAL® COVID-19 Ag Test identificeerde 105 van de 105 uitstrijkjes als echt negatief (specificiteit >99,9%).

Aantoonbaarheidsgrens

De aantoonbaarheidsgrens van de NADAL® COVID-19 Ag Test is 2 x $10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL en werd bepaald met een SARS-CoV-2-controle met een bekende virustiter. De aantoon-baarheidsgrens van de NADAL® COVID-19 Ag-test is 0,4 ng/mL voor recombinant SARS-CoV-2-nucleoproteïne.

Storende stoffen

De volgende stoffen, die normaal aanwezig zijn in respiratoire monsters of kunstmatig in de luchtwegen zijn beland, werden geëvalueerd in de hieronder vermelde concentraties en vertoonden geen storing met de NADAL® COVID-19 Ag Test.

Bestanddeel	Concen-tratie	Bestanddeel	Concen-tratie
3 OTC neussprays	10%	Guaiacol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC mondspoelingen	10%	Mucine	1%
3 OTC keelpijn vloeistoffen	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	Fenylpro-panolamine	20 mg/mL

Bestanddeel	Concentratie	Bestanddeel	Concentratie
Chloorfeniramine	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextromethorfan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhydramine	5 mg/mL	Tobramycine	40 mg/mL
Doxylaminesuccinaat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

Kruisreactiviteit en microbiële/virale interferentie

SARS-CoV-2-negatieve en -positieve monsters die met de volgende pathogenen waren geïnfecteerd, werden getest met de NADAL® COVID-19 Ag Test:
HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mazelenvirus, *Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, 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, parainfluenza virus type 1, 2, 3, 4, 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 of microbiële/virale storing met de monsters waargenomen bij tests met de NADAL® COVID-19 Ag Test.

Precisie

Herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid

De precisie werd vastgesteld door 10 replicaten van negatieve, laag-positieve en hoog-positieve controles te testen.

De reproduceerbaarheid werd vastgesteld door driemaal negatieve, laag-positieve en hoog-positieve controles te testen. De tests werden uitgevoerd door 3 operators met 3 onafhankelijke NADAL® COVID-19 Ag testpartijen op 3 verschillende locaties op 5 verschillende dagen.

De NADAL® COVID-19 Ag-test toonde een aanvaardbare herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid aan. De negatieve en positieve waarden werden > 99% van de tijd correct geïdentificeerd.

15. Referenties

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.

Rev. 1, 2022-08-08 Tr. ag.

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Utilizare prevăzută

Testul NADAL® COVID-19 Ag este un imunotest cromatografic cu flux lateral pentru detectarea calitativă a antigenelor nucleoproteice virale SARS-CoV-2 în probe umane nazale, nazofaringiene sau orofaringiene (vezi secțiunea 12 „Limitări"). Acest test este destinat utilizării ca ajutor în diagnosticarea infecțiilor cu SARS-CoV-2. Rețineți că concentrația antigenelor nucleoproteice virale poate varia în cursul bolii și poate scădea sub limita de detecție a testului. Posibila infecțiozitate a subiecților testați nu poate fi exclusă pe baza rezultatelor negative ale testului. Procedura de testare nu este automatizată și nu necesită pregătire sau calificare specială. Testul NADAL® COVID-19 Ag este conceput numai pentru uz profesional.

2. Introducere și semnificație clinică

COVID-19 (boala coronavirus) este o boală infecțioasă cauzată de coronavirusul recent descoperit, SARS-CoV-2. Cele mai frecvente simptome ale COVID-19 sunt febră, tuse uscată, oboseală, producere de sputăl, dificultăți de respirație, dureri în gât și dureri de cap. Unii pacienți pot prezenta mialgie, frisoane, greață, congestie nazală și diaree. Aceste simptome încep treptat și sunt ușoare în majoritatea cazurilor. Unii indivizi se infectează, dar nu dezvoltă niciun simptom și nu se simt rău. Majoritatea oamenilor (aproximativ 80%) se recuperează după boală fără tratament special. Aproximativ una din șase persoane care se infectează cu COVID-19 se îmbolnăvește grav și dezvoltă dificultăți respiratorii. Persoanele în vârstă și cei cu afecțiuni preexistente, cum ar fi hipertensiunea arterială, probleme cardiace sau diabet, sunt mai susceptibili de a dezvolta simptome grave.

COVID-19 se transmite prin picături respiratorii care sunt eliminate de persoanele infectate prin tuse, strănut sau vorbire. Aceste picături pot fi inhalate sau ingerate direct de alte persoane sau pot contamina suprafețele, care pot fi apoi infecțioase timp de câteva zile. Cele mai multe estimări ale perioadei de incubație pentru COVID-19 variază de la 1 la 14 zile, timp în care oamenii ar putea fi deja infectați fără a prezenta simptome de boală.

3. Principiul testului

Testul NADAL® COVID-19 Ag este un imunotest cromatografic cu flux lateral pentru detectarea calitativă a antigenelor nucleoproteice virale SARS-CoV-2 în probe umane nazale, nazofaringiene sau orofaringiene.

Anticorpii anti-SARS-CoV-2 sunt imobilizați în regiunea liniei de testare (T) a membranei. Un eșantion este adăugat într-un tub de extracție care conține tampon pentru a elibera antigenele SARS-CoV-2. În timpul testului, antigenele extrase se leagă de anticorpi anti-SARS-CoV-2 conjugați la particule colorate și preacoperiți pe tamponul de probă a casetei de testare. Amestecul migrează apoi de-a lungul membranei cromatografic prin acțiune capilară și interacționează cu reactivii de pe membrană. Complexele sunt apoi capturate de anticorpi anti-SARS-CoV-2 în regiunea liniei de testare (T). Particulele colorate în exces sunt captate în regiunea liniei de control (C). Prezența unei linii colorate în regiunea liniei de testare (T) indică un rezultat pozitiv. Absența unei linii colorate în regiunea liniei de testare (T) indică un rezultat negativ.

Formarea unei linii colorate în regiunea liniei de control (C) servește ca un control procedural, indicând faptul că a fost adăugat volumul adecvat de specimen și a avut loc absorbirea membranei.

4. Reactivi și materiale furnizate

- 25 casete de testare NADAL® COVID-19 Ag*
- Material suplimentar furnizat conform 93/42/EEC:
  Din cauza posibilelor crize de produse medicale accesorii legate de COVID-19, producătorul de tampon se poate schimba. Prin urmare, tampoanele furnizate sunt de la unul dintre producătorii enumerați mai jos.
  a) 25 tampoane sterile, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Guilford, Maine 04443-0149 SUA (reprezentant autorizat al UE EMERGO EUROPE, Haga, Țările de Jos)
  b) 25 tampoane sterile, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (reprezentant autorizat al UE Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germania)
  c) 25 tampoane sterile, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, provincia Jiangsu (reprezentant autorizat al UE WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Irlanda de Nord)
  d) 25 tampoane sterile, Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia S.p.A., Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italia
- 25 tuburi de extracție care conțin tampon (400 µL fiecare)**, incl. capace picurătoare
- 1 suport de reactiv
- 1 prospect

* care conțin conservantul azidă de sodiu: <0,1%

** Tampon care conține următorul conservant: azidă de sodiu: <0,1 mg/mL
Detergenții conținuți în tampon lizează și neutralizează virusul.

Nu este necesară etichetarea pericolelor conform Regulamentului (CE) nr. 1272/2008 CLP. Concentrațiile sunt sub pragul de scutire.

5. Materiale suplimentare necesare

- Cronometru

6. Depozitare & Stabilitate

Kiturile de testare trebuie păstrate la 2-30°C până la data de expirare indicată. Casetele de testare sunt stabile până la data de expirare imprimată pe pungile din folie. Casetele de testare trebuie să rămână în pungile de folie sigilate până la utilizare. Nu înghețați trusa de testare. Nu utilizați teste după data de expirare indicată pe ambalaj. Trebuie avut grijă pentru a proteja componentele trusei de testare împotriva contaminării. Nu utilizați componentele trusei de testare dacă

există dovezi de contaminare microbiană sau precipitare. Contaminarea biologică a echipamentului de distribuire, recipientelor sau reactivilor poate duce la rezultate inexacte.

7. Avertismente și Precauții

- Numai pentru diagnostic profesional *in-vitro*.
- Citiți cu atenție procedura de testare înainte de testare.
- Nu utilizați testul după data de expirare indicată pe ambalaj.
- Nu utilizați componentle trusei de testare dacă ambalajul principal este deteriorat.
- Testele sunt de unică folosință.
- Nu adăugați specimene în zona de reacție (zona de rezultat).
- Pentru a evita contaminarea, nu atingeți zona de reacție (zona rezultată).
- Evitați contaminarea încrucișată a probelor utilizând un tub de extracție nou pentru fiecare eșantion obținut.
- Nu înlocuiți sau amestecați componente din diferite kituri de testare.
- Nu utilizați tamponul dacă este decolorat sau tulbure. Decolorarea sau turbiditatea poate fi un semn de contaminare microbiană.
- Nu mâncați, beți sau fumați în zona în care sunt manipulate probele și trusele de testare.
- Purtați echipament individual de protecție adecvat, cum ar fi mască de față, halat de izolare, mănuși și protecție pentru ochi în timpul recoltării, pregătirii și procedurii de testare a probelor.
- Manipulați toate probele ca și cum ar conține agenți infecțioși. Respectați măsurile de precauție stabilite pentru riscuri microbiologice pe parcursul tuturor procedurilor și ghidurile standard pentru eliminarea adecvată a probelor.
- Procesarea ulterioară a probelor și gestionarea pacienților trebuie să respecte ghidurile și reglementările locale privind COVID-19.
- Trusa de testare conține produse de origine animală. Cunoașterea certificată a originii și/sau a stării sanitare a animalelor nu garantează în totalitate absența agenților patogeni transmisibili. Prin urmare, se recomandă ca aceste produse să fie tratate ca potențial infecțioase și manipulate în conformitate cu măsurile de siguranță obișnuite (de exemplu, nu ingerați sau inhalați).
- Temperatura poate afecta negativ rezultatele testelor.
- Materialele de testare folosite trebuie eliminate conform reglementărilor locale.

8. Colectarea și pregătirea probelor

Probă nazală:

- Este important să obțineți cât mai multă secreție. Introduceți tamponul în nară.
- Împingeți ușor tamponul până când simțiți rezistență la nivelul cornetului (până la 2,5 cm în nară).
- Rotiți tamponul de 5 ori pe peretele nazal pentru a vă asigura că atât mucusul, cât și celulele sunt colectate.
- Retrageți încet tamponul în timp ce continuați să îl rotiți.
- Repetați acest proces pentru cealaltă nară folosind același tampon pentru a vă asigura că este colectat suficient volum de specimen din ambele cavități nazale.

Probă orofaringiană:

- Introduceți ușor un tampon steril în faringe și colectați secrețiile periind tamponul de mai multe ori pe peretele faringian posterior înroșit și pe ambii stâlpi amigdalieni. Evitați să atingeți limba, dinții și gingiile.

Proba nazofaringiană:

- Introduceți tamponul în nară, paralel cu palatul (nu în sus) până când se întâlnește rezistență sau distanța este echivalentă cu cea de la ureche până la nara pacientului, indicând contactul cu nazofaringe.
- Frecați ușor și rulați tamponul. Lăsați tamponul pe loc câteva secunde pentru a absorbi secrețiile.
- Scoateți încet tamponul în timp ce îl rotiți. Specimenele pot fi colectate din ambele nări folosind același tampon, dar nu este necesară colectarea probelor de pe ambele părți dacă vârful este saturat cu lichid de la prima colectare.

Nota:

- Folosiți numai tampoane din fibră sintetică cu tije din plastic. Nu utilizați tampoane de alginat de calciu sau tampoane cu tije din lemn, deoarece acestea pot conține substanțe care inactivează unii viruși.
- Probele trebuie testate imediat după recoltare. Folosiți probe proaspăt colectate pentru o performanță optimă a testului.
- Dacă nu sunt testate imediat, probele de tampon pot fi păstrate în mediu de transport viral (VTM) fără agenți de denaturare la 2-8°C timp de 24 de ore după colectare.
- Mediile de transport virale (VTM) fără agenți de denaturare, precum și VTM care conțin agenți de inactivare a virusului și evaluate cu testul pot fi utilizate în timpul depozitării probelor pentru detectarea ulterioară a antigenului folosind testul NADAL® COVID-19 Ag. Pentru a influența cât mai puțin sensibilitatea, se recomandă un volum mic de VTM (max. 1 mL). Procedura de testare atunci când se utilizează medii de transport viral (VTM) este disponibilă separat:
    - Accesând următorul link: https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu
    - Prin cerere la +49 941 29010-0 or info@nal-vonminden.com
- Nu utilizați probe care sunt în mod evident contaminate cu sânge, deoarece acestea pot interfera cu fluxul de probe și pot duce la rezultate inexacte ale testului.

9. Procedura de testare

Aduceți testele, probele, tuburile de extracție care conțin tampon și/sau controale la temperatura camerei (15-30°C) înainte de testare.

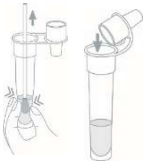


1. Țineți un tub de extracție care conține tampon și etichetat cu identificarea pacientului sau a controlului pe verticală. Scoateți folia de aluminiu.
2. Introduceți tamponul cu specimenul colectat în tub. Rotiți tamponul și strângeți-l de cel puțin 10-15 ori comprimând peretele tubului de extracție pe tampon pentru a extrage antigenele conținute.

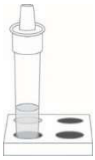


3. Scoateți tamponul, apăsând-l ferm pe peretele tubului pentru a elibera cât

mai mult lichid posibil. Aruncați tamponul în conformitate cu instrucțiunile pentru manipularea agenților infecțioși.



4. Atașați un capac picurător la tub.
5. Așezați tubul în zona desemnată a suportului de reactiv.



6. Scoateți caseta de testare din pungă și utilizați-o cât mai curând posibil. Cele mai bune rezultate se vor obține dacă testul este efectuat imediat după deschiderea pungii din folie. Etichetați caseta de testare cu identificarea pacientului sau a controlului.
7. Așezați caseta pe o suprafață curată și plană.

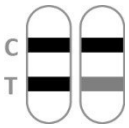


8. Se răstoarnă tubul și se transferă 3 picături din soluția extrasă în godeul pentru eșantion (S) al casetei de testare.
9. Porniți cronometrul.
10. Așteptați să apară liniile colorate. Citiți rezultatul testului după 15 minute. Nu interpretați rezultatul după mai mult de 20 de minute.



10. Interpretarea rezultatelor

Pozitiv:
În zona de rezultat apar două linii colorate. O linie apare în regiunea liniei de control (C), iar cealaltă linie apare în regiunea liniei de testare (T).

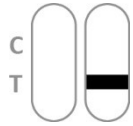


Notă: Intensitatea culorii în regiunea liniei de testare (T) poate varia în funcție de concentrația antigenelor nucleoproteice virale SARS-CoV-2 din specimen. Orice nuanță de culoare în regiunea liniei de testare (T) trebuie considerată un rezultat pozitiv. Rețineți că acesta este doar un test calitativ și nu poate determina concentrația analitului din eșantion.

Negativ:
Numai o linie colorată apare în regiunea liniei de control (C). Nu apare nicio linie colorată în regiunea liniei de testare (T).



Invalid
Linia de control (C) nu apare. Rezultatele oricărui test care nu a produs o linie de control la timpul de citire specificat trebuie să fie aruncate. Vă rugăm să revizuiți procedura și să repetați testul. Dacă problema persistă, întrerupeți imediat utilizarea setului de testare și contactați distribuitorul.



Volumul insuficient al probei, procedura de operare incorectă sau testele expirate sunt cele mai probabile motive pentru defecțiunea liniei de control.

11. Controlul calității

Un control procedural intern este inclus în caseta de testare:

O linie colorată care apare în regiunea liniei de control (C) este considerată un control procedural intern. Confirmă volumul suficient al specimenului, absorbția adecvată a membranei și tehnica de procedură corectă.

Buna practică de laborator (GLP) recomandă utilizarea materialelor de control extern pentru a asigura performanța corespunzătoare a testului.

12. Limitări

- Testul NADAL® COVID-19 Ag este destinat exclusiv diagnosticului profesional *in-vitro*. Ar trebui utilizat pentru detectarea calitativă a antigenelor nucleoproteice virale SARS-CoV-2 numai în probe umane nazale, nazofaringiene sau orofaringiene. Nici valoarea cantitativă și nici rata de creștere/scădere a concentrației antigenelor nucleoproteice virale SARS-CoV-2 nu pot fi determinate cu acest test calitativ.
- Testul NADAL® COVID-19 Ag detectează doar prezența antigenelor nucleoproteice virale SARS-CoV-2 în probe și nu trebuie utilizat ca unic criteriu pentru un diagnostic de COVID-19.
- Atât virusurile SARS-CoV-2 viabile, cât și cele neviabile pot fi detectate folosind testul NADAL® COVID-19 Ag.
- Secțiunile „Colectarea și pregătirea probelor" precum și „Procedura de testare" trebuie urmate îndeaproape în timpul testării. Nerespectarea acestora poate duce la rezultate inexacte ale testului, deoarece concentrația de antigen din tampon depinde de procedura corectă.
- Ca și în cazul tuturor testelor de diagnostic, toate rezultatele trebuie interpretate împreună cu alte informații clinice disponibile medicului.
- În cursul infecției cu SARS-CoV-2, concentrația antigenelor nucleoproteice virale poate scădea sub limita de detecție a testului.
- Dacă rezultatul testului este negativ și simptomele clinice persistă, se recomandă testarea suplimentară folosind alte metode clinice. Un rezultat negativ nu exclude în niciun moment posibilitatea unei infecții cu SARS-CoV-2 și ar trebui confirmat prin test molecular.
- Valorile predictive pozitive și negative sunt foarte dependente de prevalență. Prevalența locală trebuie luată în considerare atunci când se interpretează rezultatele testelor de diagnostic.
- Rezultatele pozitive nu exclud co-infecțiile cu alți agenți patogeni (de exemplu, virusul gripal A/B).

13. Valori așteptate

Particulele virale SARS-CoV-2 sunt prezente în mod normal în căile respiratorii ale pacienților cu COVID-19. Un rezultat pozitiv al testului poate indica o infecție acută. Concentrațiile virusului în probele de tampon nazal, nazofaringian sau orofaringian pot varia în cursul bolii și pot scădea sub limita de detecție a testelor rapide, chiar dacă pacienții prezintă încă simptome. În schimb, virusul poate continua să fie detectabil pe perioade lungi chiar și la pacienții convalescenți. Posibila infecțiozitate a subiecților testați nu poate fi exclusă pe baza rezultatelor negative ale testului.

14. Caracteristici de performanță

Performanță clinică (probe extrase în tampon fără VTM)

Sensibilitatea și specificitatea diagnostică

Testul NADAL® COVID-19 Ag a fost evaluat cu probe clinice de tampon nazofaringian și orofaringian a căror stare a fost confirmată prin RT-PCR (interval C_t pozitiv: 20-37). Sensibilitatea a fost calculată pentru intervalul de la încărcătură virală mare la medie (C_t 20-30) și de la încărcare virală ridicată la foarte scăzută (C_t 20-37). Rezultatele sunt prezentate în tabelele următoare.

		RT-PCR, C_t 20-30		
		Pozitiv	Negativ	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Pozitiv	120	0	120
	Negativ	3	726	729
	Total	123	726	849

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

Acord general (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Specificitate diagnostică: >99,9% (99,5% - 100%)*

*Interval de încredere de 95%.

		RT-PCR, C_t 20-37		
		Pozitiv	Negativ	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Pozitiv	150	0	150
	Negativ	37	726	763
	Total	187	726	913

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

Acord general (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Specificitate diagnostică: >99,9% (99,5% - 100%)*

*Interval de încredere de 95%

Pentru a arăta dependența puternică a sensibilității diagnostice de încărcătura virală, următorul tabel demonstrează sensibilitatea pentru diferite intervale de valori C_t ale PCR de referință:

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

Vă rugăm să rețineți că valorile C_t pot varia între diferite sisteme PCR la aceeași concentrație de virus.

Într-un studiu suplimentar, testul NADAL® COVID-19 Ag a fost evaluat cu mostre clinice de tampon nazal a căror stare a fost confirmată prin RT-PCR. Rezultatele sunt prezentate în tabelul următor.

		RT-PCR, C_t <30		
		Pozitiv	Negativ	Total
NADAL® COVID-19 Ag Test	Pozitiv	96	0	96
	Negativ	6	138	144
	Total	102	138	240

Sensibilitate diagnostică (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Acord general (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Specificul diagnosticului: >99,9% (97,36% - 100%)*

*Interval de încredere de 95%

Specificitatea testului NADAL® COVID-19 Ag a fost, de asemenea, evaluată cu 105 probe de tampon nazal de la subiecți asimptomatici. Testul NADAL® COVID-19 Ag a identificat 105 din 105 specimene ca fiind adevărate negative (specificitate >99,9%).

Limita de detecție

Limita de detecție a testului NADAL® COVID-19 Ag este de 2 x $10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL și a fost determinată cu un control SARS-CoV-2 cu un titru de virus cunoscut.

Limita de detecție a testului NADAL® COVID-19 Ag este de 0,4 ng/mL pentru nucleoproteina recombinată SARS-CoV-2.

Substanțe interferente

Următoarele substanțe, prezente în mod normal în probele respiratorii sau introduse artificial în tractul respirator, au fost evaluate la concentrațiile enumerate mai jos și nu au arătat nicio interferență cu testul NADAL® COVID-19 Ag.

Substanța	Concentrație	Substanța	Concentrație
3 spray-uri nazale fără rețetă	10%	Guaiacol gliceril eter	20 mg/mL
3 ape de gură fără rețetă	10%	Mucin	1%
3 siropuri fără rețetă pentru dureri în gât	10%	Mupirocină	250 µg/mL
4-acetamido-fenol	10 mg/mL	Oximetazolina	10 mg/mL
Acid acetilsalicilic	20 mg/mL	Fenilefrină	10 mg/mL
Albuterol	20 mg/mL	Fenilpro-panolamin	20 mg/mL
Clorfeniramină	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexametazonă	5 mg/mL	Rimantadină	500 ng/mL
Dextrometorfan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhidramină	5 mg/mL	Tobramicină	40 mg/mL
Sucinat de doxilamină	1 mg/mL	Triamcinolonă	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

Reactivitate încrucișată și interferență microbiană/virală

Specimenele negative și pozitive pentru SARS-CoV-2 dotate cu următorii agenți patogeni au fost testate folosind testul NADAL® COVID-19 Ag:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, virusul rujeolei, *Streptococcus pneumoniae*, virusul Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, gripa A (H1N1) pdm09, gripa A (H3N2), gripa A (H3N25),), gripa A (H7N9), gripa A (H7N7), gripa B filiația Victoria, filiația Gripa B Yamagata, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, virusul sincițial respirator, adenovirusul, virusul parainfluenza tip 1, 2, 3, 4, metapneumovirus uman, rinovirus, coxsackievirus tip A16, norovirus, virus oreion, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* grup C, *Staphylococcus aureus*.

Nu s-a observat nicio reactivitate încrucișată sau interferență microbiană/virală cu specimenele atunci când au fost testate folosind testul NADAL® COVID-19 Ag.

Precizie

Repetabilitate și reproductibilitate

Precizia a fost stabilită prin testarea a 10 replici de martori negative, pozitive scăzute și pozitive ridicate.

Reproductibilitatea a fost stabilită prin testarea în trei exemplare de martori pozitivi negativi, scăzut și ridicat. Testarea a fost efectuată de 3 operatori folosind 3 loturi independente de testare NADAL® COVID-19 Ag în 3 locații diferite în 5 zile separate.

Testul NADAL® COVID-19 Ag a demonstrat repetabilitate și reproductibilitate acceptabile. Valorile negative și pozitive au fost identificate corect >99% din timp.

15. Referință

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.

Rev. 1, 2022-08-08 Tr. ag.

NADAL® COVID-19 Ag Test (Ref. 243103N-25PA)

1. Предназначение

Тестът NADAL® COVID-19 Ag представлявахроматографски имуноанализ със страничен поток за качествено откриване на SARS-CoV-2 вирусни нуклеопротеинови антигени в проби от човешки нос, назофарингеалното или орофарингеалното пространство (вижте раздел 12 „Ограничения“). Този тест е предназначен за използване като помощно средство при диагностицирането на инфекции със SARS-CoV-2. Имайте предвид, че концентрацията на вирусни нуклеопротеинови антигени може да варира в хода на заболяването и може да падне под границата на откриване на теста. Възможната инфектираност на изследваните лица не може да бъде изключена въз основа на отрицателни резултати от теста. Тестовата процедура не е автоматизирана и не изисква специално обучение или квалификация. Тестът NADAL® COVID-19 Ag е предназначен само за професионална употреба.

2. Въведение и клинично значение

COVID-19 (Коронавирусна инфекция) е инфекциозно заболяване, причинено от наскоро откритият коронавирус SARS-CoV-2. Най-честите симптоми на COVID-19 са висока температура, суха кашлица, умора, отделяне на храчки, задух, възпалено гърло и главоболие. Някои пациенти могат да получат миалгия, втрисане, гадене, запушен нос и диария. Тези симптоми започват постепенно и в повечето случаи са леки. Някои хора се заразяват, но не развиват никакви симптоми и не се чувстват зле. Повечето хора (около 80%) се възстановяват от болестта без специално лечение. Приблизително един на всеки шест души, които се заразяват с COVID-19, се разболяват сериозно и развиват затруднено дишане. Възрастните хора и тези с предшестващи заболявания, като високо кръвно налягане, сърдечни проблеми или диабет, са по-склонни да развият по-сериозни симптоми.

COVID-19 се предава чрез дихателни капчици, които заразените изхвърлят чрез кашляне или кихане или докато говорят. Тези капчици могат да бъдат вдишани или погълнати директно от други хора или да останат върху повърхности, на които вирусът може да продължи да съществува няколко дни. Повечето прогнози за инкубационния период за COVID-19 варират от 1 до 14 дни, през които хората може вече да са заразени, без да показват симптоми на заболяването.

3. Принцип на теста

Тестът NADAL® COVID-19 Ag е хроматографски имуноанализ със страничен поток за качествено откриване на вирусни нуклеопротеинови антигени на SARS-CoV-2 в човешки нос, назо фарингеални или орофарингеални проби.

Анти-SARS-CoV-2 антителата са имобилизирани в областта на тестовата линия (T) на мембраната. Добавя се проба към епруветка за екстракция, съдържаща буфер, за да се освободят SARS-CoV-2 антигените. По време на теста, извлечените антигени се свързват с SARS-CoV-2 антитела, конюгирани с цветни частици и предварително покрити върху подложката за проби на тестовата касета. След това сместа мигрира по мембраната хромат графично, чрез капилярно действие и взаимодейства с реагентите на мембраната. След това комплексите се улавят от анти-SARS-CoV-2 антитела в областта на тестовата линия (T). Излишните цветни частици се улавят в областта на контролната линия (C). Наличието на цветна линия в областта на тестовата линия (T) показва положителен резултат. Липсата на цветна линия в областта на тестовата линия (T) показва отрицателен резултат.

Образуването на цветна линия в областта на контролната линия (C) служи като процедурен контрол, показващ, че е добавен правилният обем образец и е настъпило изпичане на мембраната.

4. Доставени реактиви и материали

- 25 NADAL® COVID-19 Ag тест касети*
- Допълнителни материали, предоставени съгласно 93/42/EEC:
  Поради възможен недостиг на допълнителни медицински продукти, свързани с COVID-19, производителят на тампони може да бъде променен. Следователно доставените тампони са от един от изброените по-долу производители.
  а) 25 стерилни тампона, CE 2797
  Puritan Medical Products Company LLC
  31 School Street
  Гилфорд, Мейн 04443-0149 САЩ (упълномощен представител на EC EMERGO EUROPE, Хага, Холандия)
  б) 25 стерилни тампона, CE 0197
  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
  Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 Китай (упълномощен представител в EC Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Хайделберг, Германия)
  в) 25 стерилни тампона, CE 0197
  CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
  No.48, Xinxiu Road, Haimen, провинция Jiangsu (упълномощен представител на EC WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Северна Ирландия)
  г) 25 стерилни тампона Copan Floqswabs; CE 0123
  Copan Italia SpA, Via Perotti 10, 25125 Бреша, Италия
- 25 епруветки за екстракция, съдържащи буфер (400 µL всяка)**, вкл. капачки за капкомер
- 1 държач за реактиви
- 1 листовка

*съдържащ консерванта натриев азид: <0,1%

**Буфер, съдържащ следния консервант: натриев азид: <0,1 mg/mL
Детергентите, съдържащи се в буфера, лизират и неутрализират вируса.

Не се изисква етикетиране за опасност съгласно Регламент (ЕО) № 1272/2008 CLP. Концентрациите са под прага за освобождаване.

5. Необходими допълнителни материали

- Таймер

6. Съхранение и стабилност

Тестовите комплекти трябва да се съхраняват при 2-30°C в рамките напосочения срок на годност. Тестовите касети са стабилни до изтичане на срока на годност, отпечатан върху торбичките от фолио. Тестовите касети трябва да останат в запечатаните торбички от фолио до употреба. Не замразявайте тестовия комплект. Не използвайте тестове след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката. Трябва да се внимава за защита на компонентите на комплекта за тестване от замърсяване. Не използвайте компоненти на комплекта за тестване, ако има доказателства за микробно замърсяване или утаяване. Биологичното замърсяване на дозиращо оборудване, контейнери или реагенти може да доведе до неточни резултати.

7. Предупреждения и предпазни мерки

- Само за професионална инвитро диагностика.
- Внимателно прочетете процедурата за тестване преди тестването.
- Не използвайте теста след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката.
- Не използвайте компоненти на комплекта за тестване, ако първичната опаковка е повредена.
- Тестовете са само за еднократна употреба.
- Не добавяйте проби към реакционната зона (зона за резултат).
- За да избегнете замърсяване, не докосвайте зоната на реакция (областта на резултата).
- Избягвайте кръстосано замърсяване на пробите, като използвате нова епруветка за екстракция за всяка получена проба.
- Не замествайте и не смесвайте компоненти от различни тестови комплекти.
- Не използвайте буфера, ако е обезцветен или мътен. Промяната в цвета или помътняването може да е признак на микробно замърсяване.
- Не яжте, не пийте и не пушете в зоната, където се работи с пробите и тестовите комплекти.
- Носете подходящи лични предпазни средства, като маска за лице, изолираща престилка, ръкавици и защита на очите по време на вземане на проби, подготовка и тестова процедура.
- Работете с всички проби така, сякаш съдържат инфекциозни агенти. Спазвайте установените предпазни мерки за микробиологични рискове по време на всички процедури и стандартни насоки за подходящо изхвърляне на проби.
- По-нататъшната обработка на пробите и насоките към пациентите трябва да следват местните указания и разпоредби за COVID-19.
- Тестовият комплект съдържа продукти от животински произход. Сертифицираните познания за произхода и/или санитарното състояние на животните не гарантират напълно липсата на предаваеми патогенни агенти. Поради това се препоръчва тези продукти да се третират като потенциално инфекциозни и да се обработват в съответствие с обичайните предпазни мерки (напр. да не се поглъщат или вдишват).
- Температурата може да повлияе неблагоприятно на резултатите от теста.
- Използваните тестови материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби.

8. Вземане и подготовка на проби

Носен секрет:

- Важно е да вземете колкото е възможно повече секрет.
- Поставете тампона в ноздрата.
- Внимателно натиснете тампона, докато срещнете съпротивление (до 2,5 см в ноздрата).
- Завъртете тампона 5 пъти срещу стената на носа, за да се уверите, че и слузта, и клетките са събрани.
- Бавно издърпайте тампона, като продължавате да го въртите.
- Повторете този процес за другата ноздра, като използвате същия тампон, за да сте сигурни, че е събран достатъчен обем проба от двете носни кухини.

Орофарингеален секрет:

- Внимателно поставете стерилен тампон във фаринкса и вземете секрета, като прокарате тампона няколко пъти по зачервената задна фарингеална стена и двата стълба на сливиците. Избягвайте да докосвате езика, зъбите и венците.

Назофарингеален секрет:

- Поставете тампона в ноздрата, успоредно на небцето (не нагоре), докато срещнете съпротивление или разстоянието е еквивалентно на това от ухото до ноздрата на пациента, което показва контакт с назофаринкса.
- Внимателно завъртете тампона. После го задръжте на място за няколко секунди, за да абсорбира секрета.
- Бавно отстранете тампона, докато го въртите. Пробите могат да се вземат от двете ноздри с помощта на един и същи тампон, но не е необходимо да се вземат проби от двете страни, ако върхът е наситен с течност от първото вземане.

Забележка:

- Използвайте само тампони от синтетични влакна с пластмасови валове. Не използвайте тампони с калциев алгинат или тампони с дървени дръжки, тъй като те могат да съдържат вещества, които деактивират някои вируси и възпрепятстват по-нататъшното тестване.
- Пробите от тампони трябва да се изследват веднага след вземането им. Използвайте прясно събрани проби за най-добро представяне на теста.
- Ако не се тестват веднага, пробите от тампони могат да се съхраняват във вирусна транспортна среда (VTM) без денатуриращи агенти при 2-8°C в продължение на 24 часа след вземането.
- Вирусна транспортна среда (ВТС) без денатуриращи агенти, както и ВТС, съдържащи инактивиращи вируса агенти и оценени с теста, могат да се използват по време на съхранение на пробата за последващо откриване на антиген с помощта на NADAL® COVID-19 Ag Test. За да се повлияе възможно най-малко на чувствителността, се

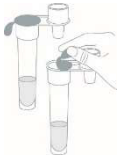
препоръчва малък обем ВТС (макс. 1 mL). Процедурата за тестване при използване на вирусна транспортна среда (ВТС) е представена отделно:

- на следния линк: https://www.nal-vonminden.com/en/vtm-ifu
- при заявка на +49 941 29010-0 или info@nal-vonminden.com

- Не използвайте проби, които са замърсени с кръв, тъй като това може да попречи на потока на пробите и да доведе до неточни резултати от теста.

9. Тестова процедура

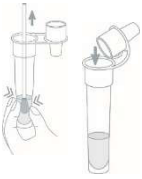
Тестовете, пробите, епруветките за екстракция, съдържащи буфер и/или контроли трябва да са на стайна температура (15-30°C) преди процедурата.



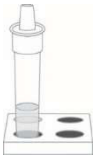
1. Дръжте вертикално епруветка за екстракция, съдържаща буфер и етикетирана с идентификация на пациента или контрола. Отлепете алуминиевото фолио от тубата.
2. Поставете тампона с взетата проба в епруветката. Завъртете тампона и го стиснете поне 10-15 пъти, като притиснете стената на екстракционната тръба към тампона, за да извлечете антигените, съдържащи се в тампона.



3. Извадете тампона, като го притиснете плътно към стената на епруветката, за да освободи възможно най-много течност. Изхвърлете тампона в съответствие с указанията за работа с инфекциозни агенти.



4. Прикрепете капачка-капкомер към тубата.
5. Поставете епруветката в съответната зона, където се държи реагента.



6. Извадете тестовата касета от опаковката и я използвайте възможно най-скоро. Най-добри резултати ще бъда добити, ако тестът бъде извършен веднага след отваряне на опаковката. Отбележете тестовата касета с данните на пациента или с контролни такива.
7. Поставете тестовата касета върху чиста и равна повърхност.



8. Обърнете епруветката и прехвърлете 3 капки от екстрахирания разтвор в гнездото за проба (S) на тестовата касета.
9. Стартирайте таймера.



10. Изчакайте да се появят цветните линии. Прочетете резултата от теста след 15 минути. Не интерпретирайте резултата след повече от 20 минути.

10. Интерпретация на резултата

Положителен:
Две цветни линии се образуват в областта с резултата. Една линия се появява в областта на контролната линия (C), а другата линия се появява в областта на тестовата линия (T).



Забележка: Интензитетът на цвета в областта на тестовата линия (T) може да варира в зависимост от концентрацията на вирусни нуклеопротеинови антигени на SARS-CoV-2 в пробата. Всеки нюанс на цвета в областта на тестовата линия (T) трябва да се счита за положителен резултат. Имайте предвид, че това е само качествен тест и не може да определи концентрацията на аналита в пробата.

Отрицателен:
Само една цветна линия се появява в областта на контролната линия (C). В областта на тестовата линия (T) не се появява цветна линия.



Невалиден
Контролната линия (C) не се появява. Резултатите от тест, който не е дал контролна линия в определеното време за отчитане, трябва да се изхвърлят. Моля, преразгледайте процедурата и повторете теста с нова тестова касета. Ако проблемът продължава, незабавно прекратете използването на тестовия комплект и се свържете с вашия дистрибутор.



Недостатъчен обем на пробата, неправилна оперативна процедура или тестове с изтекъл срок на годност са най-вероятните причини за липса на контролната линия.

11. Контрол на качеството

В тестовата касета е включен вътрешен процедурен контрол:

Цветна линия, появяваща се в областта на контролната линия (C), потвърждава достатъчен обем на пробата, адекватно изпичане на мембраната и правилна процедурна техника.

Добрата лабораторна практика препоръчва използването и на външни контролни материали, за да се осигури правилна работа на комплекта за тестване.

12. Ограничения

- Тестът NADAL® COVID-19 Ag е само за професионална инвитро диагностична употреба. Трябва да се използва само за качествено откриване на вирусни нуклеопротеинови антигени на SARS-CoV-2 в носен, назофарингеален или орофарингеален секрет. Нито количествената стойност, нито скоростта на нарастване/намаляване на концентрацията на вирусни нуклеопротеинови антигени на SARS-CoV-2 може да бъде определена с този качествен тест.
- Тестът NADAL® COVID-19 Ag открива само наличието на SARS-CoV-2 вирусни нуклеопротеинови антигени в проби

и не трябва да се използва като единствен метод за диагностициране на COVID-19.

- Както жизнеспособните, така и нежизнеспособните вируси SARS-CoV-2 могат да бъдат открити с помощта на NADAL® COVID-19 Ag Test.
- Инструкциите в раздели „Вземане и подготовка на проби“, както и „Процедура за тестване“ трябва да се следват стриктно по време на тестването. Неспазването им може да доведе до неточни резултати от теста, тъй като концентрацията на антиген в тампона може да се открие само ако е спазена процедурата.
- Както при всички диагностични тестове, всички резултати трябва да се интерпретират в контекста на всякаква друга клинична информация, достъпна за лекаря.
- В хода на инфекцията със SARS-CoV-2, концентрацията на вирусни нуклеопротеинови антигени може да падне под границата на откриване на теста.
- Ако резултатът от теста е отрицателен, но клиничните симптоми продължават, препоръчва се допълнително изследване с други клинични методи. Отрицателният резултат в никакъв случай не изключва възможността за инфекция със SARS-CoV-2 и трябва да бъде потвърден чрез молекулярен анализ.
- Положителните и отрицателните прогнозни стойности са силно зависими от разпространението. Локалното разпространение трябва да се вземе предвид при тълкуването на резултатите от диагностичните тестове.
- Положителните резултати не изключват съпътстващи инфекции с други патогени (напр. грипен вирус A/B).

13. Очаквани стойности

Вирусните частици SARS-CoV-2 обикновено присъстват в дихателните пътища на пациенти с COVID-19. Положителният резултат от теста може да показва остра инфекция. Концентрациите на вируса в проби от назални, назофарингеални или орофарингеални секрети може да варират в хода на заболяването и може да паднат под границата на откриване на бързите тестове, въпреки че пациентите все още имат оплаквания. Обратно, вирусът може да продължи да бъде откриваем за дълги периоди от време дори при пациенти, които се възстановяват. Възможната инфектираност на изследваните лица не може да бъде изключена въз основа на отрицателни резултати от теста.

14. Експлоатационни характеристики

Клинично представяне (проби, извлечени в буфер без VTC)

Диагностична чувствителност и специфичност

Тестът NADAL® COVID-19 Ag беше оценен с клинични проби от назофарингеален и орофарингеален тампон, чийто статус беше потвърден с помощта на RT-PCR (C_t положителен диапазон: 20-37). Чувствителността се изчислява за диапазона от висок до среден вирусен товар (C_t 20-30) и от висок до много нисък вирусен товар (C_t 20-37). Резултатите са представени в следващите таблици.

		RT-PCR, C_t 20-30		
Тест NADAL® COVID-19 Ag		Положителен	Отрицателен	Общо
	Положителен	120	0	120
	Отрицателен	3	726	729
	Общо	123	726	849

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

Общо съгласие (C_t 20-30): 99,7% (99,0% - 99,9%)*

Диагностична специфика: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% доверителен интервал

		RT-PCR, C_t 20-37		
Тест NADAL® COVID-19 Ag		Положителен	Отрицателен	Общо
	Положителен	150	0	150
	Отрицателен	37	726	763
	Общо	187	726	913

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

Общо съгласие (C_t 20-37): 96,0% (94,5% - 97,1%)*

Диагностична специфика: >99,9% (99,5% - 100%)*

*95% доверителен интервал

За да се покаже силната зависимост на диагностичната чувствителност от вирусния товар, следващата таблица демонстрира чувствителността за различни диапазони на C_t на референтната PCR:

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

Моля, обърнете внимание, че стойностите на C_t могат да варират между различните PCR системи при една и съща концентрация на вируса.

В допълнително проучване тестът NADAL® COVID-19 Ag беше оценен с клинични проби от тампон с носен секрет, а резултатът беше потвърден с помощта на RT-PCR. Резултатите са представени в следващата таблица.

		RT-PCR, C_t <30		
Тест NADAL® COVID-19 Ag		Положителен	Отрицателен	Общо
	Положителен	96	0	96
	Отрицателен	6	138	144
	Общо	102	138	240

Диагностична чувствителност (C_t <30): 94,12% (87,64% - 97,81%)*

Общо съгласие (C_t <30): 97,50% (94,64% - 99,08%)*

Диагностична специфика: >99,9% (97,36% - 100%)*

*95% доверителен интервал

Специфичността на NADAL® COVID-19 Ag Test също беше оценена със 105 проби от назален тампон от асимптоматични тестови субекти. Тестът NADAL® COVID-19

Ag идентифицира 105 от 105 проби като вярно отрицателни (специфичност >99,9%).

Граница на откриване

Границата на откриване на NADAL® COVID-19 Ag Test е 2 x $10^{2,4}$ $TCID_{50}$/mL и е определена с контрола SARS-CoV-2 с известен вирусен титър.

Границата на откриване на NADAL® COVID-19 Ag Test е 0,4 ng/mL за рекомбинантен нуклеопротеин SARS-CoV-2.

Замърсяващи вещества

Следните вещества, обикновено присъстващи в респираторни проби или въведени изкуствено в респираторния тракт, бяха оценени в концентрациите, изброени по-долу, и не показаха влияние върху теста NADAL® COVID-19 Ag.

Вещество	Концентрация	Вещество	Концентрация
3 OTC спрейове за нос	**10%**	**Гваяколов глицерилов етер**	**20 mg/mL**
3 OTC води за уста	**10%**	**Муцин**	**1%**
3 OTC течности за възпалено гърло	**10%**	**Мупироцин**	**250 µg/mL**
4-ацетамидо фенол	**10 mg/mL**	**Оксиметазолин**	**10 mg/mL**
Ацетилсалици-лова киселина	**20 mg/mL**	**Фенилефрин**	**10 mg/mL**
Албутерол	**20 mg/mL**	**Фенилпро паноламин**	**20 mg/mL**
Хлорфенирамин	**5 mg/mL**	**Relenza® (занамивир)**	**20 mg/mL**
Дексаметазон	**5 mg/mL**	**Ремантадин**	**500 ng/mL**
Декстрометор фан	**10 mg/mL**	**Tamiflu® (озелтамивир)**	**100 mg/mL**
Дифенхидрамин	**5 mg/mL**	**Тобрамицин**	**40 mg/mL**
Доксиламин сукцинат	**1 mg/mL**	**Триамцинолон**	**14 mg/mL**
Флунизолид	**3 mg/mL**		

Кръстосана реактивност и микробна/вирусна интерференция

SARS-CoV-2 отрицателни и положителни проби, обогатени със следните патогени, бяха тествани с помощта на NADAL® COVID-19 Ag Test:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, вирус на морбили, *Streptococcus pneumoniae,* вирус на Epstein-Barr, *Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis,* инфлуенца A (H1N1) pdm09, грип A (H3N2), грип A (H5N1)), грип A (H7N9), грип A (H7N7), грип B Victoria линия, Influenca B Yamagata линия, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis,* респираторен синцитиален вирус, аденовирус, параинфлуенца вирус тип 1, 2, 3, 4, човешки метапневмовирус, риновирус, коксаки вирус тип A16, норовирус, вирус на паротит, *Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus* група C, *Staphylococcus aureus.*

Не се наблюдава кръстосана реактивност или микробно/вирусно замърсяване на пробите при тестване с помощта на NADAL® COVID-19 Ag Test.

Прецизност

Повторяемост и възпроизводимост

Прецизността беше установена чрез 10 последователни теста на отрицателни, ниско положителни и силно положителни проби.

Възпроизводимостта се установява чрез тестване на три екземпляра на отрицателни, ниско и силно положителни проби. Тестването беше извършено от 3 оператора с помощта на 3 независими NADAL® COVID-19 Ag тестови партиди на 3 различни места в 5 отделни дни.

Тестът NADAL® COVID-19 Ag демонстрира приемлива повторяемост и възпроизводимост. Отрицателните и положителните стойности са идентифицирани правилно в >99% от времето.

15. Използвана литература

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.

Rev. 1, 2022-08-08 Tr. ag.

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
CE	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
IVD	*in-vitro*-Diagnostika	*in-vitro* diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic *in-vitro*	Producto sanitario para diagnóstico *in-vitro*	Dispositivo medico-diagnostico *in-vitro*	Tylko do diagnostyki *in-vitro*
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Límite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
LOT	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
REF	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
Σ	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
CE	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se brugsanvisningen	Les bruksanvisning nøye
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico *in-vitro*	Diagnostický zdravotnický prostředek *in-vitro*	*in-vitro* - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för *in-vitro*-diagnostik	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek	Medicinsk udstyr til *in-vitro*-diagnostik	*in-vitro* diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperatur-begränsning	Temperatuurlimiet	Temperatur-begrænsning	Temperatur begrensning
LOT	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	Spotřebujte do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
REF	Número de catálogo	Katalogov éčíslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il l ingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
Σ	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrekkelig for<n> tester

Symbol	Română	Български
CE	Marcaj conformitate CE	CE маркировка за съответствие
	Consultați instrucțiunile de utilizare	Вижте инструкциите за употреба
IVD	Teste medicale pentru diagnostic *in-vitro*	инвитро диагностично медицинско изделие
	Condiții de păstrare	Температура на съхранение
LOT	Lot	Партиден код
	A nu se reutiliza	Не използвайте повторно
	A se utiliza până la	Използвайте до
REF	Număr catalog	Каталожен номер
	Producător	Производител
	Suficient pentru <n> teste	Достатъчно за <n> теста

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

nal von minden GmbH
Carl-Zeiss-Strasse 12 • 47445 Moers • Germany
www.nal-vonminden.com • info@nal-vonminden.com
Tel: +49 2841 99820-0 • Fax: +49 2841 99820-1