

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Upute za upotrebu

Za upotrebu sa sustavima GeneXpert[®] Dx ili GeneXpert[®]
Infinity

IVD CE

Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima

Trademark, Patents, and Copyright Statements

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

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

© 2021-2022 Cepheid.

See Section 24, Revision History for a description of changes.

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

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

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

© 2021-2022 Cepheid.

Pogledajte Odsječak 24, Povijest revizija za opis promjena.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

1 Zaštićeni naziv

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

3 Namjena

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, proveden na sustavima instrumenta GeneXpert, složeni je test RT-PCR-a u stvarnom vremenu namijenjen za istovremeno *in vitro* kvalitativno određivanje i diferencijaciju RNK u virusu SARS-CoV-2, influence A, influence B i/ili respiratornog sincicijskog virusa (RSV) u uzorcima brisa nazofarinksa ili brisa prednjeg dijela nosa prikupljenima od pojedinaca kod kojih postoje znakovi i/ili simptomi respiratorne virusne infekcije.

SARS-CoV-2, influenza A, influenza B i RSV RNA identificirani ovim testom obično se mogu otkriti u uzorcima gornjeg dijela dišnog sustava tijekom akutne faze infekcije. Pozitivni rezultati ukazuju na prisutnost identificiranog virusa, no ne isključuju bakterijsku infekciju ni međusobnu infekciju drugim patogenima koji nisu otkriveni testom.

Klinička korelacija s anamnezom bolesnika i drugim dijagnostičkim informacijama potrebna je radi određivanja statusa infekcije bolesnika. Otkriveni uzročnik ne mora biti točan uzrok bolesti.

Negativni rezultati ne isključuju infekciju virusom SARS-CoV-2, virusom influence A, virusom influence B i/ili virusom RSV-a i ne smiju se upotrebljavati kao jedina osnova za liječenje ili ostale odluke o postupanju s bolesnikom. Negativni rezultati moraju se kombinirati s kliničkim opažanjima, anamnezom bolesnika i/ili epidemiološkim informacijama.

4 Sažetak i objašnjenje

Epidemija respiratorne bolesti nepoznate etiologije u gradu Wuhan, u provinciji Hubei, Kina, prvi je put prijavljena Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (World Health Organization, WHO) 31. prosinca 2019. ¹ Kineske vlasti identificirale su novi koronavirus (2019-nCoV) koji se u međuvremenu proširio po čitavom svijetu te izazvao pandemiju bolesti koronavirusa 2019 (COVID-19). COVID-19 povezuje se s raznim kliničkim ishodima, uključujući asimptomatsku infekciju, blagu infekciju gornjeg dijela dišnih putova, tešku bolest donjeg dijela dišnih putova, uključujući upalu pluća i zatajenje disanja te, u nekim slučajevima, smrt. Međunarodni odbor za taksonomiju virusa (ICTV) preimenovala je virus u SARS-CoV-2.²

Influenca, ili gripa, zarazna je virusna infekcija dišnog sustava. Prijenos influence prvenstveno se odvija aerosoliziranim kapljicama (tj. kašljanjem ili kihanjem), a vrhunac prijenosa obično se događa u zimskim mjesecima. Simptomi obično uključuju vrućicu, zimicu, glavobolju, malaksalost, kašalj i začepljenje sinusa. Mogu se javiti i probavni simptomi (tj. mučnina, povraćanje ili proljev), većinom u djece, no manje su česti. Simptomi se obično javljaju u roku od dva dana od izlaganja zaraženoj osobi. Kao komplikacija infekcije influencom može se razviti upala pluća, koja uzrokuje povećani pobol i smrtnost kod pedijatrijske, starije i imunokompromitirane populacije.^{3,4}

Virusi influence razvrstavaju se u tipove A, B i C, od kojih prva dva uzrokuju većinu ljudskih infekcija. Influenca A (gripa A) najčešći je tip virusa influence kod ljudi i obično je odgovoran za sezonske epidemije gripe i potencijalne pandemije. Virus gripe A mogu inficirati i životinje poput ptica, svinja i konja. Infekcije virusom influence B (gripe B) obično su ograničene na ljude i rijetko uzrokuju epidemije. ⁵ Virus gripe A dodatno se dijele na podtipove na temelju dvaju površinskih proteina: hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N). Sezonsku gripu obično uzrokuju podtipovi influence A H1, H2, H3, N1 i N2.

Respiratorni sincicijski virus (RSV), član roda *Pneumoviridae* (nekadašnje *Paramyxoviridae*), koji se sastoji od dvaju sojeva (podskupina A i B), ujedno je uzročnik zarazne bolesti koja većinom pogađa dojenčad, starije i odrasle imunokompromitirane osobe (npr., bolesnike s kroničnom bolesti pluća ili koji se liječe za stanja koja smanjuju snagu njihovog imunskog sustava).⁶ Virus može uzrokovati infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, poput prehlade, i infekcije donjeg dijela dišnog sustava, koje se manifestiraju kao bronhiolitis i upala pluća.⁶ Do navršene druge godine većina djece već su se zarazila RSV-om i, budući da se razvija samo slab imunitet, i djeca i odrasli mogu se ponovno zaraziti.⁶ RSV ostaje vodeći uzrok hospitalizacija kod dojenčadi širom svijeta.⁷ Simptomi se javljaju četiri do šest dana nakon infekcije i obično su samoograničavajući te traju otprilike jedan do dva tjedna kod dojenčadi. Kod odraslih infekcija traje otprilike pet dana i očituje se simptomima koji odgovaraju prehladi, poput rinoreje, umora, glavobolje i vrućice. Sezona RSV-a obično se podudara s influencom budući da infekcije počinju rasti tijekom jeseni i traju do ranog proljeća.^{5,6}

Virusi SARS-CoV-2, influenza i RSV mogu uzrokovati infekcije koje imaju vrlo slične simptome, što značajno otežava njihovo kliničko razlikovanje.⁸ Programi aktivnog nadzora zajedno s mjerama za prevenciju infekcije važne su sastavnice za sprečavanje prijenosa bolesti SARS-CoV-2, influence i RSV-a. Upotreba testova koji osiguravaju brze rezultate radi identifikacije bolesnika inficiranih tim virusima može biti važan čimbenik za učinkovitu kontrolu, ispravan odabir liječenja i sprečavanje širenja epidemija.

5 Načelo postupka

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus automatizirani je *in vitro* dijagnostički test za simultano kvalitativno otkrivanje i diferencijaciju RNK iz virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B i RSV-a s pomoću reverzne transkripcije PCR-a (RT-PCR). Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus provodi se na sustavu GeneXpert Instrument Systems (sustavi Dx i Infinity). Početnice i sonde u testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus namijenjene su amplifikaciji i otkrivanju jedinstvenih sekvenci u sljedećem: genima nukleokapside (N) i ovojnice (E) te genima RNK-ovisne RNK polimeraze (RdRP) genoma virusa SARS-CoV-2, matrici influence A (M), osnovnoj polimerazi influence A (PB2), kiselom proteinu influence A (PA), matrici influence B (M), nestrukturinom proteinu influence B (NS) i nukleokapsidni geni za RSV A i RSV B.

GeneXpert Instrument Systems automatizira i integrira pripremu uzorka, ekstrakciju i amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljnih sekvenci u jednostavnim ili složenim uzorcima pomoću testova PCR i RT-PCR u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, računala i unaprijed instaliranog softvera za pokretanje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške koji primaju reagens PCR/RT-PCR i provode postupak PCR/RT-PCR. Budući da su ulošci autonomni, rizik od križne kontaminacije između uzoraka sveden je na minimum. Za potpun opis sustava pogledajte *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uključuje reagens za otkrivanje virusnog RNK iz virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B i RSV-a u uzorcima brisa nazofarinksa ili brisa prednjeg dijela nosa. Kontrola obrade uzorka (SPC) i kontrola provjere sonde (PCC) također su uključene u uložak kojim se koristi instrument GeneXpert. SPC je prisutan radi kontrole odgovarajuće obrade uzorka i praćenja prisutnosti potencijalnog (potencijalnih) inhibitora u reakciji RT-PCR. SPC ujedno osigurava da uvjeti reakcije RT-PCR (temperatura i vrijeme) budu odgovarajući za reakciju amplifikacije te da su reagensi RT-PCR funkcionalni. PCC provjerava rehidraciju reagensa, napunjenost epruvete za PCR te potvrđuje da su sve komponente reakcije prisutne u ulošku, uključujući praćenje cjelovitosti sonde i stabilnosti boje.

Uzorak se prikuplja i postavlja u transportnu epruvetu koja sadrži 3 ml virusnog transportnog medija, 3 ml fiziološke otopine ili 2 ml medija eNAT™. Uzorak se kratko miješa brzim preokretanjem epruvete za prikupljanje 5 puta. Pomoću priložene prijenosne pipete uzorak se prenosi u komoru za uzorak na ulošku Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Uložak GeneXpert postavlja se na platformu sustava instrumenta GeneXpert, koji provodi automatiziranu obradu uzorka i RT-PCR u stvarnom vremenu za otkrivanje virusnog RNK.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijali

Komplet Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka ili uzoraka kontrole kvalitete. Komplet sadrži sljedeće:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Uloške s ugrađenim reakcijskim epruvetama	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kuglicu 1, kuglicu 2 i kuglicu 3 (osušene zamrzavanjem) • Reagens za lizu • Reagens za povezivanje • Reagens za eluiranje • Reagens za ispiranje 	<p>po 1 od svake po ulošku</p> <p>1,0 ml po ulošku</p> <p>1,0 ml po ulošku</p> <p>3,0 ml po ulošku</p> <p>0,4 ml po ulošku</p>
Jednokratne prijenosne pipete	10 – 12 po kompletu
Letak	1 po kompletu
<ul style="list-style-type: none"> • Upute za lociranje (i uvoz) ADF-a i dokumentacije kao što je uputa za proizvod na internetskoj stranici www.cepheid.com. 	
Brze referentne upute	Dvije po kompletu
(Samo za upotrebu sa sustavom GeneXpert Xpress)	

Bilješka

Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com pod karticom **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Bilješka

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

7 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte uloške Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na 2 – 28 °C.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti testiranje.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji je mokar ili na kojemu je došlo do curenja.

8 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- Najlonski štapić s pamučnim jastučićem (Copan P/N 502CS01, 503CS01) ili jednakovrijedan
- Virusni transportni medij, 3 ml (Copan P/N 330C) ili jednakovrijedan
- 0,85 – 0,9 %-tna (w/v) fiziološka otopina, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) ili jednakovrijedan
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) ili jednakovrijedan
- Sustavi GeneXpert Dx ili GeneXpert Infinity (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): GeneXpert instrument, računalo, čitač crtičnih kodova, korisnički priručnik.
- Za GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx verzija softvera 4.7b ili novija
- Za GeneXpert sustave Infinity-80 i Infinity-48s: Xpertise verzija softvera 6.4b ili novija

9 Dostupni materijali koji nisu isporučeni

Vanjske kontrole u obliku neaktiviranih virusa dostupne su kod tvrtke ZeptoMetrix (Buffalo, NY).

- Vanjska pozitivna kontrola: Kataloški broj NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Vanjska negativna kontrola: Kataloški broj NATCV9-6C (NATrol Coxsackievirus A9)

eNAT medij za molekularno prikupljanje i konzerviranje tvrtke Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- eNAT medij za molekularno prikupljanje i konzerviranje, kataloški broj tvrtke Copan 6U073S01
- eNAT medij za molekularno prikupljanje i konzerviranje, kataloški broj tvrtke Copan 6U074S01

10 Upozorenja i mjere opreza

10.1 Općenito

- Za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Pozitivni rezultati ukazuju na prisutnost RNK virusa gripe A, gripe B, RSV-a ili virusa SARS-CoV-2.
- Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uloške, postupajte kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Budući da često nije moguće znati koji bi biološki uzorci mogli biti zarazni, sa svim biološkim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorcima dostupne su u Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti⁹ i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde u SAD-u.¹⁰
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Proučite uputu proizvođača Copan eNAT® u kojoj se nalaze informacije o sigurnosti i rukovanju.
- Izbjegavajte izravan kontakt između gvanidin tiocijanata i natrijeva hipoklorita (izbjeljivača) ili drugih visokoreaktivnih reagensa poput kiselina i lužina. Te mješavine mogu ispuštati štetan plin.
- Biološki uzorci, prijenosni pribor i iskorišteni ulošci trebaju se smatrati sposobnima za prijenos uzročnika zaraznih bolesti te su potrebne standardne mjere opreza. Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa slijedite postupke za upravljanje otpadom svoje ustanove. Ti materijali mogu pokazivati značajke opasnog kemijskog otpada koji zahtijeva posebne postupke za odlaganje. Ako državni ili regionalni propisi ne pružaju jasne upute o pravilnom odlaganju, biološki uzorci i iskorišteni ulošci trebaju se odložiti prema smjernicama za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada Svjetske zdravstvene organizacije [World Health Organization, WHO].

10.2 Uzorci

- Održavajte ispravne uvjete skladištenja tijekom prijevoza uzorka radi osiguranja cjelovitosti uzorka (pogledajte odjeljak 12, Prikupljanje, prijevoz i čuvanje uzorka). Nije procijenjena stabilnost uzorka u nekim drugim uvjetima transporta osim onih preporučenih.

10.3 Test/reagens

- Nemojte otvarati poklopac uloška Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus osim radi dodavanja uzorka.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.
- Nemojte tresti uložak. Ako protresete uložak nakon otvaranja poklopca uloška ili vam ispadne, možete dobiti neodređene rezultate.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uloška ili na naljepnicu s crtičnim kodom na ulošku.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom naljepnicom s crtičnim kodom.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Nemojte upotrebljavati reagense nakon isteka njihova roka valjanosti.
- Svaki uložak za jednokratnu upotrebu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovno upotrebljavati obrađene uloške.
- Svaka jednokratna pipeta upotrebljava se za prijenos jednog uzorka. Nemojte višekratno upotrebljavati jednokratne pipete.
- Nemojte upotrebljavati uložak ako djeluje mokro ili ako vam se čini da je brtva na poklopcu potrgana.
- Nosite čiste laboratorijske kute i rukavice. Promijenite rukavice između obrade svakog uzorka.
- U slučaju prolijevanja uzoraka ili kontrola nosite rukavice i počistite prolivenu tekućinu upijajućim papirnatim ručnicima. Zatim dobro očistite kontaminirano područje svježe pripremljenom 10 %-tnom otopinom kućnog izbjeljivača

s klorom. Vrijeme kontakta treba iznositi najmanje dvije minute. Provjerite da je radna površina suha prije upotrebe 70 %-tnog denaturiranog etanola za uklanjanje ostataka izbjeljivača. Pustite da se radne površine potpuno osuše prije nastavka rada. Možete slijediti i standardne postupke svoje ustanove za slučajeve kontaminacije ili prolijevanja. Slijedite preporuke proizvođača opreme za njezinu dekontaminaciju.

11 Kemijske opasnosti^{11, 12}

- **Oznaka opasnosti: Upozorenje**
- **Oznake upozorenja prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija Ujedinjenih naroda (UN GHS)**
 - Štetno ako se proguta
 - Može biti štetno u dodiru s kožom
 - Uzrokuje nadraživanje očiju
- **Oznake obavijesti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija Ujedinjenih naroda (UN GHS)**
 - **Prevenција**
 - Nakon rukovanja proizvodom temeljito oprati ruke.
 - **Reakcija**
 - Ako se ne osjećate dobro, nazovite CENTAR ZA TROVANJA ili liječnika.
 - Ako dođe do nadraživanja kože: Potražite savjet/liječničku pomoć.
 - U SLUČAJU DODIRA S OČIMA: pažljivo ispirite vodom nekoliko minuta. Skinite kontaktne leće, ako ih nosite i ako se lako skidaju. Nastaviti ispiranje.
 - Ako nadraživanje oka ne prestaje: Potražite savjet/liječničku pomoć.

12 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

Ispravno prikupljanje, čuvanje i transport uzoraka od ključne su važnosti za učinkovitost ovog testa. Neispravno prikupljanje uzoraka, neispravno rukovanje uzorcima i/ili neispravan transport uzoraka mogu dati lažne rezultate. Proučite Odsječak 12.1 za postupak uzimanja brisa nazofarinksa, a Odsječak 12.2 za postupak uzimanja brisa prednjeg dijela nosa. Uzorci brisa nazofarinksa i prednjeg dijela nosa mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (15 – 30 °C) do najviše 48 sati u virusnom transportnom mediju, fiziološkoj otopini ili sustavu eNAT do provođenja testiranja na sustavu GeneXpert Instrument Systems. Alternativno, uzorci brisa nazofarinksa i brisa prednjeg dijela nosa mogu se čuvati u hladnjaku (2 – 8 °C) do sedam dana u virusnom transportnom mediju ili fiziološkoj otopini te do šest dana u mediju eNAT do provođenja testiranja na sustavu GeneXpert Instrument Systems.

Uzorci prikupljeni u fiziološku otopinu ne smiju se zamrzavati. Proučite Smjernice za biološku sigurnost u laboratorijima Svjetske zdravstvene organizacije vezano uz bolest koronavirus 2019 (COVID-19).

[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Postupak uzimanja brisa nazofarinksa

1. Umetnite štapić u bilo koju nosnicu, do stražnjeg dijela nazofarinksa (proučite Slika 1).



Slika 1. Uzimanje brisa nazofarinksa

2. Okrećite štapić tako da temeljito dodirne nazofarinks nekoliko puta.
3. Izvadite i stavite štapić u epruvetu koja sadrži 3 ml virusnog transportnog medija, 3 ml fiziološke otopine ili 2 ml medija eNAT.
4. Slomite štapić na označenoj crti prelamanja i dobro začepite epruvetu za prikupljanje uzoraka.

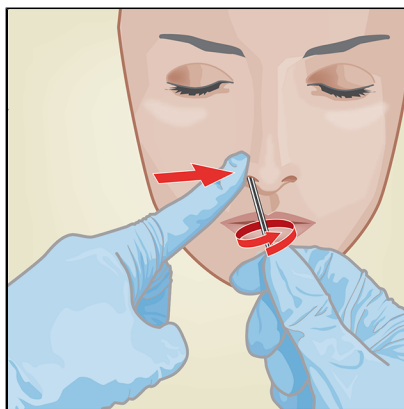
12.2 Postupak uzimanja brisa nosa

1. Umetnite nosni štapić u nosnicu do dubine od 1 do 1,5 cm. Okrećite štapić uz unutarnji dio nosnice tri sekunde, istovremenim pritiskanjem prstom po vanjskoj strani nosnice (proučite Slika 2).



Slika 2. Uzimanje brisa nosa za prvu nosnicu

2. Ponovite to na drugoj nosnici istim štapićem, pritiskanjem vanjske strane druge nosnice (proučite Slika 3). Kako biste izbjegli kontaminaciju uzorka, vrhom štapića smijete dirati samo unutrašnjost nosnice.



Slika 3. Uzimanje brisa nosa za drugu nosnicu

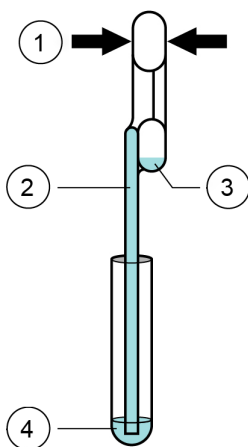
- Izvadite i stavite štapić u epruvetu koja sadrži 3 ml virusnog transportnog medija, 3 ml fiziološke otopine ili 2 ml medija eNAT. Slomite štapić na označenoj crti prelamanja i dobro začepite epruvetu za prikupljanje uzoraka.

13 Postupak

13.1 Priprema uložka

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

- Izvadite uložak iz pakiranja.
- Provjerite je li transportna epruveta za uzorak zatvorena.
- Promiješajte uzorak brzim preokretanjem transportne epruvete za uzorak pet puta. Otvorite čep na transportnoj epruveti za uzorak.
- Otvorite poklopac uložka.
- Izvadite prijenosnu pipetu iz omota.
- Do kraja stisnite gornju kuglicu na prijenosnoj pipeti **dok se gornja kuglica potpuno ne izravna**. Dok držite kuglicu potpuno izravnatom, postavite vrh pipete u transportnu epruvetu za uzorak (proučite Slika 4).



Broj	Opis
1	Ovdje stisnite
2	Pipeta
3	Kuglica spremnika za prelijevanje
4	Uzorak

Slika 4. Prijenosna pipeta

- Dok držite pipetu ispod površine tekućine, polako pustite gornju kuglicu pipete kako biste je napunili uzorkom prije vađenja iz epruvete. Tekućina smije prijeći u spremnik za prelijevanje (proučite Slika 4). Provjerite da u pipeti nema mjehurića.

8. Da biste prenijeli uzorak u uložak, ponovno do kraja stisnite gornju kuglicu na pipeti dok se potpuno ne izravna kako biste ispraznili sadržaj pipete (300 µl) u veliki otvor (komoru za uzorak) u ulošku prikazanom na Slika 5. U spremniku za prelijevanje može ostati tekućine. Odložite iskorištenu pipetu u otpad.



Slika 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Uložak (pogled odozgo)

Bilješka Pripazite da isпустite čitavi volumen tekućine u komoru za uzorak. Ako se u uložak doda nedovoljan volumen uzorka, može doći do lažno negativnih rezultata.

9. Zatvorite poklopac uloška.

13.2 Vanjske kontrole

Vanjske kontrole opisane u Odjeljku 9 dostupne su, ali nisu isporučene, i trebaju se, prema potrebi, upotrebljavati u skladu s lokalnim, državnim i saveznim organizacijama za akreditaciju.

Za pokretanje kontrole pomoću testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus provedite sljedeće korake:

1. Promiješajte kontrolu brzim preokretanjem epruvete za vanjsku kontrolu pet puta. Otvorite čep na epruveti za vanjsku kontrolu.
2. Otvorite poklopac uloška.
3. Pomoću čiste prijenosne pipete prenesite jedno izvlačenje uzorka vanjske kontrole (300 µl) u veliki otvor (komoru za uzorak) u ulošku prikazanom u Slika 5.
4. Zatvorite poklopac uloška.

13.3 Pokretanje testa

Bilješka Prije nego što pokrenete test, provjerite da sustav sadrži module s verzijom softvera GeneXpert Dx 4.7b ili novijom ili softverom Infinity Xpertise 6.4b ili novijim te da je datoteka definicije analize (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uvezena u softver.

Ovaj odjeljak navodi zadane korake za rad sa sustavom instrumenta GeneXpert. Za detaljne upute pogledajte *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

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

1. Uključite sustav instrumenta GeneXpert:

- **GeneXpert Dx:**

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

ili

- **GeneXpert Infinity System:**

Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite ga okretanjem prekidača za uključivanje u smjeru kazaljke na satu do položaja **ON (UKLJUČENO)**. Za pokretanje softvera dvaput kliknite na ikonu prečaca za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows.

2. Prijavite se u softver sustava. Pojavit će se zaslon za prijavu. Upišite svoje korisničko ime i lozinku.
3. U prozoru sustava GeneXpert kliknite **Izradi test (Create Test)** (GeneXpert Dx) ili **Nalozi (Orders)** i nakon toga **Izdaj nalog za test (Order Test)** (Infinity).
4. Očitajte ili upišite ID bolesnika (Patient ID) (neobavezno). Ako upisujete ID bolesnika (Patient ID), pripazite da ga točno upišete. ID bolesnika (Patient ID) prikazuje se na lijevoj strani prozora Prikaz rezultata (View Results) i povezan je s rezultatom testa.
5. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka (Sample ID) prikazuje se na lijevoj strani prozora Prikaz rezultata (View Results) i povezan je s rezultatom testa.
6. Očitajte crtični kod na ulošku Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uloška (Cartridge SN) i Odabrani test (Selected Assay).

Bilješka Ako nije moguće skenirati crtični kod uloška testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, ponovite test s novim uloškom.

7. Ako automatska predaja (Auto-Submit) nije omogućena, kliknite **Pokreni test (Start Test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (Infinity). U dijaloškom okviru koji se pojavi upišite svoju lozinku, prema potrebi.

Za instrument GeneXpert Dx:

- a. Pronađite modul sa trepćućim zelenim svjetlom, otvorite vrata modula instrumenta i postavite uložak.
- b. Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se isključuje, a vrata se otključavaju. Izvadite uložak.
- c. Odložite iskorištene uloške u odgovarajuće spremnike za otpad od uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

ili

Za GeneXpert Infinity System:

- a. Nakon što ste kliknuli **Predaj (Submit)**, od vas će se zatražiti da stavite uložak na pokretnu traku. Nakon postavljanja uloška kliknite U redu (OK) za nastavak. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti na policu za otpad radi odlaganja.
- b. Kad se svi uzorci napune, kliknite na ikonu **Završi nalog za test (End Order Test)**.

Bilješka Nemojte isključivati ili iskopčavati instrumente dok je test u tijeku. Isključivanjem ili iskopčavanjem instrumenta GeneXpert ili računala zaustavit ćete test.

14 Prikaz i ispis rezultata

Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

15 Kontrola kvalitete

15.1 Unutarnje kontrole

Svaki uložak uključuje kontrolu obrade uzorka (SPC) i kontrolu provjere sonde (PCC).

Kontrola obrade uzorka (SPC) – osigurava ispravnu obradu uzorka. SPC potvrđuje odgovarajuću obradu uzorka. Uz to, ovom se kontrolom otkriva inhibicija testa PCR u stvarnom vremenu povezana s uzorkom, osigurava se da uvjeti reakcije PCR (temperatura i vrijeme) budu prikladni za reakciju amplifikacije te da PCR reagensi budu funkcionalni. SPC bi trebala biti pozitivna u negativnom uzorku, a može biti negativna ili pozitivna u pozitivnom uzorku. SPC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.

Kontrola provjere sonde (PCC) – Prije početka reakcije PCR-a sustav GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. PCC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.

15.2 Vanjske kontrole

Vanjske kontrole trebaju se upotrebljavati u skladu s lokalnim, državnim i saveznim organizacijama za akreditaciju, prema potrebi.

16 Tumačenje rezultata

Sustav GeneXpert automatski tumači rezultate koji se jasno prikazuju u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)**. Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus daje rezultate testa na temelju otkrivanja odnosnih ciljnih gena u skladu s algoritmima.

Format predstavljenih rezultata testa razlikovat će se ovisno o tome želi li korisnik pokrenuti test Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus, Xpress SARS-CoV-2_Flu plus ili Xpress SARS-CoV-2 plus.

Tablica 1 prikazuje moguće ishode rezultata kad se odabere način testiranja Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus.

Tablica 1. Mogući rezultati i tumačenje testa Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus

Rezultat	Tumačenje
POZITIVAN na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za SARS-CoV-2 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke SPC: NP (nije primjenjivo) (NA; not applicable); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljane amplifikacije virusa SARS-CoV-2 Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POZITIVAN na gripu A (Flu A POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za gripu A.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za gripu A za ciljani RNK za gripu A1 ili ciljani RNK za gripu A2 ili signali za oba ciljna RNK imaju Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad postavke praga SPC: Zadovoljava (Pass); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POZITIVAN na gripu B (Flu B POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za gripu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za gripu B ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke SPC: Zadovoljava (Pass); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POZITIVAN na RSV (RSV POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za RSV ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke SPC: Zadovoljava (Pass); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju

Rezultat	Tumačenje
NEGATIVAN na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); NEGATIVAN na gripu A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVAN na gripu B (Flu B NEGATIVE); NEGATIVAN na RSV (RSV NEGATIVE)	<p>Nije uočen ciljani RNK za SARS-CoV-2; nije uočen ciljani RNK za gripu A; nije uočen ciljani RNK za gripu B; nije uočen ciljani RNK za RSV.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nije uočen ciljani RNK za SARS-CoV-2, gripu A, gripu B i RSV SPC: ZADOVOLJAVA (PASS); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
NEVAŽEĆI (INVALID)	<p>SPC ne ispunjava kriterije za prihvaćanje i nije uočen SARS-CoV-2. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NIJE USPIO (FAIL); signali za SPC i SARS-CoV-2 nemaju Ct unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POGREŠKA (ERROR)	<p>Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost RNK za SARS-CoV-2, gripu A, gripu B i RSV. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Gripa A: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Gripa B: NEMA REZULTATA (NO RESULT) RSV: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Provjera sonde: NEUSPJEŠNA (FAIL)¹; svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio <p>¹Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon, nedodavanje uzorka ili kvar dijela sustava.</p>
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	<p>Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost RNK za SARS-CoV-2, gripu A, gripu B i RSV. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu. Poruka NEMA REZULTATA (NO RESULT) ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Gripa A: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Gripa B: NEMA REZULTATA (NO RESULT) RSV: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Provjera sonde: NP (NA)

Ako je samo jedan virusni cilj pozitivan, no sumnja se na međusobnu zarazu s više ciljeva, uzorak treba ponovno testirati drugim testom koji je dopustila, odobrila ili ovlastila američka Agencija za hranu i lijekove, ako bi međusobna zaraza promijenila upravljanje kliničkim postupcima.

Tablica 2 prikazuje moguće ishode rezultata kad se odabere način testiranja Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

Tablica 2. Mogući rezultati i tumačenje testa Xpress SARS-CoV-2_Flu plus

Rezultat	Tumačenje
POZITIVAN na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za SARS-CoV-2 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke SPC: NP (nije primjenjivo) (NA; not applicable); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljane amplifikacije virusa SARS-CoV-2 Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POZITIVAN na gripu A (Flu A POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za gripu A.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za gripu A za ciljani RNK za gripu A1 ili ciljani RNK za gripu A2 ili signali za oba ciljna RNK imaju Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad postavke praga SPC: Zadovoljava (Pass); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POZITIVAN na gripu B (Flu B POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za gripu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Signal za gripu B ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke SPC: Zadovoljava (Pass); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
NEGATIVAN na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); NEGATIVAN na gripu A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVAN na gripu B (Flu B NEGATIVE)	<p>Nije uočen ciljani RNK za SARS-CoV-2; nije uočen ciljani RNK za gripu A; nije uočen ciljani RNK za gripu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nije uočen ciljani RNK za SARS-CoV-2, gripu A i gripu B SPC: ZADOVOLJAVA (PASS); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
NEVAŽEĆI (INVALID)	<p>SPC ne ispunjava kriterije za prihvaćanje i nije uočen SARS-CoV-2. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu.</p> <ul style="list-style-type: none"> SPC: NIJE USPIO (FAIL); signali za SPC i SARS-CoV-2 nemaju Ct unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod minimalne postavke. Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POGREŠKA (ERROR)	<p>Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost RNK za SARS-CoV-2, gripu A i gripu B. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu.</p> <ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Gripa A: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Gripa B: NEMA REZULTATA (NO RESULT) SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) Provjera sonde: NEUSPJESNA (FAIL)¹; svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio <p>¹ Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon, nedodavanje uzorka ili kvar dijela sustava.</p>

Rezultat	Tumačenje
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	<p>Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost RNK za SARS-CoV-2, gripu A i gripu B. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu. Poruka NEMA REZULTATA (NO RESULT) ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Gripa A: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Gripa B: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Provjera sonde: NP (NA)

Ako je samo jedan virusni cilj pozitivan, no sumnja se na međusobnu zarazu s više ciljeva, uzorak treba ponovno testirati drugim testom koji je dopustila, odobrila ili ovlastila američka Agencija za hranu i lijekove, ako bi međusobna zaraza promijenila upravljanje kliničkim postupcima.

Tablica 3 prikazuje moguće ishode rezultata kad se odabere način testiranja Xpress SARS-CoV-2 plus.

Tablica 3. Mogući rezultati i tumačenje testa Xpress SARS-CoV-2 plus

Rezultat	Tumačenje
POZITIVAN na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Uočen je ciljani RNK za SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signal za SARS-CoV-2 ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke • SPC: NP (nije primjenjivo) (NA; not applicable); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljane amplifikacije virusa SARS-CoV-2 • Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
NEGATIVAN na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Nije uočen ciljani RNK za SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nije uočen ciljani RNK za SARS-CoV-2 • SPC: ZADOVOLJAVA (PASS); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad minimalne postavke • Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
NEVAŽEĆI (INVALID)	<p>SPC ne ispunjava kriterije za prihvatanje i nije uočen SARS-CoV-2. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NIJE USPIO (FAIL); signali za SPC i SARS-CoV-2 nemaju Ct unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod minimalne postavke • Provjera sonde: ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju
POGREŠKA (ERROR)	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost RNK za SARS-CoV-2. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Provjera sonde: NEUSPJEŠNA (FAIL)¹; svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio <p>¹ Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon, nedodavanje uzorka ili kvar dijela sustava.</p>

Rezultat	Tumačenje
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost RNK za SARS-CoV-2. Ponovite test u skladu s Postupkom ponovnog testiranja u Odsječak 17.2 u Uputama za upotrebu. Poruka NEMA REZULTATA (NO RESULT) ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • SPC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Provjera sonde: NP (NA)

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus može se pokrenuti radi otkrivanja virusa SARS-CoV-2, gripe i RSV-a odabirom testa Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus u izborniku Odaberite test (Select Test); samo virusa SARS-CoV-2 i gripe odabirom testa Xpress SARS-CoV-2_Flu plus ili virusa SARS-CoV-2 samo odabirom testa Xpress SARS-CoV-2 plus. Način testiranja testom Xpress SARS-CoV-2 plus uključuje funkciju Ranog prekida testa (EAT) koja omogućuje brže dobivanje rezultata kod uzoraka visokog titra ako signal cilja SARS-CoV-2 dosegne unaprijed određeni prag prije dovršetka svih 45 ciklusa PCR-a. Kad su titri virusa SARS-CoV-2 dovoljno visoki za pokretanje funkcije EAT, možda se neće vidjeti amplifikacijska krivulja za SPC te se možda neće prijaviti njezini rezultati.

17 Ponovno testiranje

17.1 Razlozi za ponavljanje testa

U slučaju javljanja nekih od rezultata testa navedenih u nastavku ponovite test prema uputama u Odsječak 17.2, Postupak ponavljanja testa.

- Rezultat **NEVAŽEĆE (INVALID)** označava da kontrolni SPC nije uspio. Uzorak nije pravilno obrađen, PCR je spriječen ili uzorak nije ispravno prikupljen.
- Rezultat **POGREŠKA (ERROR)** može biti posljedica, no nije ograničen na kvar kontrole provjere sonde, kvar dijela sustava, nedodavanje uzorka ili premašivanje ograničenja maksimalnog tlaka.
- Poruka **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, test cjelovitosti uložka nije uspio, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.

Ako vanjska kontrola ne radi kako je očekivano, ponovite test vanjske kontrole i/ili se obratite Tehničkoj podršci tvrtke Cepheid za pomoć.

17.2 Postupak ponovnog testiranja

Upotrijebite novi uložak za ponovno testiranje neodređenog rezultata (**NEVAŽEĆI (INVALID)**, **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** ili **POGREŠKA (ERROR)**).

Upotrijebite preostali uzorak iz prvotne epruvete s transportnim medijem za uzorak ili nove epruvete za vanjsku kontrolu.

1. Navucite čisti par rukavica. Uzmite novi uložak Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus i novu prijenosnu pipetu.
2. Provjerite jesu li transportna epruveta za uzorak ili epruveta za vanjsku kontrolu zatvorene.
3. Promiješajte uzorak brzim preokretanjem epruvete s transportnim medijem za uzorak ili epruvete za vanjsku kontrolu pet puta. Otvorite čep na transportnoj epruveti za uzorak ili epruveti za vanjsku kontrolu.
4. Otvorite poklopac uložka.
5. Pomoću čiste prijenosne pipete (priložena) prenesite uzorak (jedno izvlačenje) u komoru za uzorak s velikim otvorom u ulošku.
6. Zatvorite poklopac uložka.

18 Ograničenja

- Učinkovitost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus utvrđena je samo u uzorcima brisa nazofarinksa i brisa prednjeg dijela nosa. Upotreba testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus s drugim vrstama uzoraka nije procijenjena i nisu poznate karakteristike učinkovitosti.
- Učinkovitost ovog testa utvrđena je na osnovi procjene ograničenog broja kliničkih uzoraka. Klinička učinkovitost nije utvrđena kod svih cirkulirajućih varijanti, no predviđa se da odražava rasprostranjene varijante u cirkulaciji u trenutku i na lokaciji kliničke procjene. Učinkovitost u trenutku testiranja može se razlikovati ovisno o cirkulirajućim varijantama, uključujući novonastale sojeve virusa SARS-CoV-2 i njihovu prevalenciju koja se mijenja s vremenom.
- Učinkovitost ovog proizvoda nije procijenjena u populaciji cijepljenoj protiv virusa COVID-19.
- Kao i kod svih molekularnih testova, mutacije u ciljnim područjima testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mogu utjecati na povezivanje početnice i/ili sonde te dovesti do nemogućnosti otkrivanja prisutnosti virusa ili manje predvidljivosti otkrivanja virusa.
- Ovaj test ne može isključiti bolesti uzrokovane drugim bakterijskim ili virusnim patogenima.
- Učinak ovog testa potvrđen je pomoću postupaka opisanih samo u ovoj uputi. Izmjene ovih procedura mogu izmijeniti učinkovitost testa.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja uzorka; nepoštivanja preporučenih tehnika prikupljanja uzorka te postupaka rukovanja i skladištenja; tehničke pogreške ili miješanja uzoraka. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati ovih uputa.
- Lažno negativni rezultati mogu se javiti ako je virus prisutan u razinama ispod analitičke granice otkrivanja.
- Negativni rezultati ne isključuju infekciju virusom SARS-CoV-2, influence ili RSV-a i ne smiju se upotrebljavati kao jedina osnova za liječenje ili ostale odluke o postupanju s bolesnikom.
- Rezultati testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus trebali bi se povezivati s kliničkom anamnezom, epidemiološkim podacima i ostalim podacima koji su dostupni liječniku koji procjenjuje bolesnika.
- Virusna nukleinska kiselina može ostati *in vivo*, neovisno o infektivnosti virusa. Otkrivanje ciljnih analita ne znači da su odgovarajući virus (virusi) zarazni ili da su uzročnici kliničkih simptoma.
- Ovaj je test procijenjen za upotrebu samo s materijalom od ljudskih uzoraka.
- Ovaj je test kvalitativni test i ne daje kvantitativnu vrijednost otkrivenog prisutnog organizma.
- Ovaj test nije procijenjen za bolesnike bez znakova i simptoma infekcije respiratornog trakta.
- Ovaj test nije procijenjen za praćenje liječenja infekcije.
- Ovaj test nije procijenjen za probir krvi ili krvnih proizvoda na prisutnost virusa SARS-CoV-2, influence ili RSV-a.
- Učinak ometajućih tvari procijenjen je samo za one tvari koje su navedene na etiketi. Interferencija tvarima koje nisu opisane može dovesti do pogrešnih rezultata.
- Rezultati iz analitičkih ispitivanja s umjetnim međusobno zaraženim uzorcima pokazali su mogućnost konkurentne interferencije influence B ili RSV-a A pri niskim koncentracijama (~3X LoD) kad je koncentracija influence A bila >1,7e5 RNK kopija/ml, odnosno 1,7e6 RNK kopija/ml. Nadalje, postoji mogućnost konkurentne interferencije influence B pri niskim koncentracijama (~3X LoD) kad je koncentracija SARS-CoV-2 bila > 1e5 RNK kopija/ml.
- Križna reaktivnost s organizmima dišnog sustava koji nisu ovdje opisani može dovesti do pogrešnih rezultata.
- Nedavno izlaganje bolesnika lijeku FluMist® ili drugim živim atenuiranim cjepivima za influencu može izazvati pogrešno pozitivne rezultate.
- Zicam pri 15 % (w/v) može ometati otkrivanje niskih razina influence B i RSV-a A.
- Budući da test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus ne razlikuje ciljeve gena N2, RdRP i E, prisutnost drugih koronavirusa linije B, roda Betacoronavirus, uključujući SARS-CoV, može izazvati lažno pozitivan rezultat. Ni za jedan od tih ostalih koronavirusa nije poznato da trenutno kruži ljudskom populacijom.
- Ovaj test nije namijenjen diferencijaciji podskupina RSV-a, podtipova influence A ili linija influence B. Ako je potrebna diferencijacija određenih podtipova i sojeva RSV-a ili influence, potrebno je dodatno testiranje uz savjetovanje s državnim ili lokalnim zdravstvenim ustanovama.
- Učinkovitost nije utvrđena s medijima koji sadrže gvanidin tiocijanat (GTC) osim medija eNAT.

19 Karakteristike učinkovitosti

19.1 Klinička procjena

Učinkovitost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus procijenjena je pomoću arhiviranih kliničkih uzoraka brisa nazofarinksa (NP) i uzoraka brisa nosa (NS) u virusnom transportnom mediju ili u univerzalnom transportnom mediju. Arhivirani uzorci odabrani su uzastopno prema datumu i prethodno poznatom rezultatu analita. Ukupno 279 uzoraka brisa nazofarinksa (NP) i 239 uzoraka brisa nosa (NS) testirano je testom Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus usporedno s testom s oznakom CE SARS-CoV-2 RT-PCR i testom RT-PCR s oznakom CE na influencu/RSV na randomiziran i slijep način.

Pozitivno postotno slaganje (PPA), negativno postotno slaganje (NPA) i postotak neodređenih rezultata određeni su usporedbom rezultata testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus u odnosu na rezultate testa RT-PCR s oznakom CE SARS-CoV-2 za cilj SARS-CoV-2 i testa RT-PCR s oznakom CE za ciljeve gripe A, gripe B, odnosno RSV-a.

Za uzorke brisa nazofarinksa (NP) test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus pokazao je PPA i NPA od 100,0 %, odnosno 100,0 % za SARS-CoV-2; 100,0 %, odnosno 100,0 % za gripu A; 100,0 %, odnosno 100,0 % za gripu B i 100,0 %, odnosno 100,0 % za RSV (Tablica 4). Prvotni postotak neodređenih rezultata testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus iznosio je 1,4 % (4/279). Nakon ponovljenog testiranja sva četiri (4) uzorka dala su valjane rezultate. Konačni postotak neodređenih rezultata testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus iznosio je 0,0 % (0/279).

Tablica 4. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Rezultati učinkovitosti pomoću uzoraka brisa nazofarinksa

Cilj	Broj uzoraka	TP	FP	TN	FN	PPA (95 %-tni CI)	NPA (95 %-tni CI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0 % (94,5 % – 100,0 %)	100,0 % (98,2 % – 100,0 %)
Gripa A	264	51	0	213	0	100,0 % (93,0 % – 100,0 %)	100,0 % (98,2 % – 100,0 %)
Gripa B	264	46	0	218	0	100,0 % (92,3 % – 100,0 %)	100,0 % (98,3 % – 100,0 %)
RSV	264	47	0	217	0	100,0 % (92,4 % – 100,0 %)	100,0 % (98,3 % – 100,0 %)
SP (TP): stvarno pozitivan (True positive); LP (FP): lažno pozitivan (False Positive); SN (TN): stvarno negativan (True Negative); LN (FN): lažno negativan (False Negative); CI: interval pouzdanosti (Confidence Interval)							

Za uzorke brisa nazofarinksa (NS) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus pokazao je PPA i NPA od 100,0 %, odnosno 100,0 % za SARS-CoV-2; 100,0 %, odnosno 99,5 % za gripu A; 100,0 %, odnosno 100,0 % za gripu B i 100,0 %, odnosno 100,0 % za RSV (Tablica 5). Prvotni postotak neodređenih rezultata testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus iznosio je 2,1 % (5/240). Četiri (4) od pet (5) uzoraka dala su valjane rezultate nakon ponovljenog testiranja. Jedan uzorak nije ponovno testiran jer nije bilo dovoljno volumena. Konačni postotak neodređenih rezultata testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus iznosio je 0,4 % (1/240).

Tablica 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Rezultati učinkovitosti pomoću uzoraka nosa

Cilj	Broj uzoraka	TP	FP	TN	FN	PPA (95 %-tni CI)	NPA (95 %-tni CI)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 % – 100,0 %)	100,0 % (98,0 % – 100,0 %)
Gripa A	239	48	1	191	0	100,0 % (92,6 % – 100,0 %)	99,5 % (97,1 % – 99,9 %)
Gripa B	239	48	0	191	0	100,0 % (92,6 % – 100,0 %)	100,0 % (98,0 % – 100,0 %)

Cilj	Broj uzoraka	TP	FP	TN	FN	PPA (95 %-tni CI)	NPA (95 %-tni CI)
RSV	239	47	0	192	0	100,0 % (92,4 % – 100,0 %)	100,0 % (98,0 % – 100,0 %)

SP (TP): stvarno pozitivan (True positive); LP (FP): lažno pozitivan (False Positive); SN (TN): stvarno negativan (True Negative); LN (FN): lažno negativan (False Negative); CI: interval pouzdanosti (Confidence Interval)

19.2 Analitička osjetljivost (granica otkrivanja)

Analitička osjetljivost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus prvo je procijenjena pomoću dvije serije reagensa testiranjem ograničavajućih razrjeđivanja sedam respiratornih virusa (NATrol SARS-CoV-2, gripa A H1, gripa A H3, gripa B linije Victoria, gripa B linije Yamagata, RSV A i RSV B) u skupnu negativnu kliničku matricu brisa nazofarinksa pridržavajući se smjernica u dokumentu EP17-A2 Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI). Procijenjene vrijednosti LoD utvrđene analizom regresije Probit-a potvrđene su pomoću dviju serija reagensa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Potvrđene vrijednosti LoD za testirane viruse sažeto su navedene u Tablica 6.

Tablica 6. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Granica otkrivanja

Virus/soj	Koncentracija LoD-a
Virus SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopija/ml
Influenca A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml
Influenca A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/ml
Influenca B/Washington/2/2019	12,9 CEID ₅₀ /ml
Influenca B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australija/61	0,33 TCID ₅₀ /mL
RSV B/9320/MA/77	0,37 TCID ₅₀ /ml

19.3 Analitička reaktivnost (uključivost)

Uključivost Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus procijenjena je 27. rujna 2021. pomoću *in silico* analize amplikona testa u odnosu na 2 685 478 sekvenci virusa SARS-CoV-2 dostupnih u bazi podataka gena GISAID za tri cilja, E, N2 i RdRP.

Za analizu cilja E isključeno je 3818 sekvenci zbog višeznačnih nukleotida, čime je ukupan broj smanjen na 2 681 660 sekvenci. Od 2 681 660 sekvenci GISAID, 2 667 594 (99,48 %) bile su točno podudaranje s amplikomom cilja E za SARS-CoV-2 izrađenim u testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Za 13 990 sekvenci uočeno je jedno nepodudaranje nukleotida, a za 76 sekvenci uočena su dva ili više nepodudaranja. Od 76 sekvenci s dva ili više nepodudaranja, 43 sekvenci sadržavalo je 2 ili 3 nepodudaranja u području prednje početnice; jedna sekvenca sadržavala je 3 nepodudaranja u području reverzne početnice; a jedna sekvenca sadržavala je 2 nepodudaranja u prednjoj početnici i 2 nepodudaranja u reverznoj početnici. Ta dvostruka i trostruka nepodudaranja mogu imati negativan utjecaj na učinkovitost testa.

Za analizu cilja N2 isključeno je 4110 sekvenci zbog višeznačnih nukleotida, čime je ukupan broj korišten u procjeni smanjen na 2 681 368 sekvenci. Od 2 681 368 sekvenci GISAID, 2 608 487 (97,3 %) bile su točno podudaranje s amplikomom cilja N2 za SARS-CoV-2 izrađenim u testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Za 70 212 sekvenci uočeno je jedno nepodudaranje nukleotida. Za 2669 sekvenci uočena su dva ili tri nepodudaranja. Za 31 sekvencu s tri položaja varijante, 5 sekvenci ima dva nepodudarna nukleotida u području sonde, a 5 sekvenci imaju dva nepodudarna nukleotida u području reverzne početnice. Ta dvostruka nepodudaranja mogu imati utjecaj na povezivanje sonde ili reverzne početnice. Ni za jedno od ostalih nepodudaranja ne predviđa se negativan utjecaj na učinkovitost testa.

RdRP se amplificira pomoću kompleta polu-ugniježdene početnice/sonde; samo unutarnji amplikon koristi se za *in silico* analizu. Za analizu cilja RdRP isključeno je 1374 sekvenci zbog višeznačnih nukleotida, čime je ukupan broj smanjen na 2 684 104 sekvenci. Od 2 684 104 sekvenci GISAID, 2 657 136 (99,0 %) bile su točno podudaranje s amplikomom cilja RdRP za SARS-CoV-2 izrađenim u testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Za 26 864 sekvence uočeno je jedno nepodudaranje nukleotida, a za 77 sekvenci uočena su dva ili više nepodudaranja. Dvije sekvence imaju 5 nepodudaranja, tri smještene u

području sonde i dva u području reverzne početnice, a 20 sekvenci ima dva nepodudaranja nukleotida u području prednje početnice ili sonde. Ta nepodudaranja mogu imati utjecaj na povezivanje sonde ili reverzne početnice. Ni za jedno od ostalih nepodudaranja ne predviđa se negativan utjecaj na učinkovitost testa.

Uz *in silico* analizu početnica i sondi virusa SARS-CoV-2 za uključivost, uključivost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus procijenjena je ispitivanjem na ispitnom stolu u odnosu na višestruke sojeve virusa SARS-CoV-2, influence A H1N1 (sezonska, prije 2009.), influence A H1N1 (pandemija 2009.), influence A H3N2 (sezonska), influence ptica A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 i H9N2), influence B (koji predstavlja sojeve iz linija Victoria i Yamagata) i respiratornog sincicijskog virusa podskupina A i B (RSV A i RSV B) na razinama blizu analitičkog LoD-a. U ovom je ispitivanju testirano ukupno 84 soja koja su se sastojala od 5 sojeva virusa SARS-CoV-2, 4 *in vitro* RNK transkripta koji su predstavljali različite sojeve virusa SARS-CoV-2, 69 virusa influence (48 influence A i 21 influence B) te 6 sojeva RSV-a (4 RSV A i 2 RSV B) pomoću testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Za svaki je soj testirano tri ponavljanja. Svi su sojevi virusa SARS-CoV-2, gripe i RSV-a bili pozitivni na testu u sva tri ponavljanja. Rezultati su prikazani u Tablica 7.

Tablica 7. Analitička reaktivnost (uključivost) testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Virus	Soj	Testirani titar	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 kopija/ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA USA/WA2/2020(C09) ^a	100 kopija/ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 kopija/ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 kopija/ml	POZ	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 kopija/ml	POZ	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (prije 2009.)	A/svinjska/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Nova Kaledonija/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Solomonski Otoci/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Tajvan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG

Virus	Soj	Testirani titar	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
	A/svinjska/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
Influenca A H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Indiana/02/2020	NP ^b	NEG	POZ	NEG	NEG
Influenca A H3N2 (sezonska)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	NEG	POZ	NEG	NEG
Influenca ptica A ^d	A/divlja patka/NY/6750/78 (H2N2)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/patka/Hunan/795/2002 (H5N1)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Japanski bjelook/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG

Virus	Soj	Testirani titar	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
	A/divlja patka/WI/34/75 (H5N2)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/kokoš/CA431/00 (H6N2)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/patka/LTC-10-82743 (H7N2)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/kokoš/New Jersey/15086/3 (H7N3)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	NP ^e	NEG	POZ	NEG	NEG
	A/kokoš/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	< 1 pg/μl	NEG	POZ	NEG	NEG
Influenca B	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Tajvan/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
Influenca B linije Victoria	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Malezija/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Missouri/12/2018 (NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
Influenca B linije Yamagata	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POZ	NEG
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POZ
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POZ
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POZ

Virus	Soj	Testirani titar	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
	RSV-A, soj: 4/2015 izolat br. 1	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POZ
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POZ
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POZ

^a *in vitro* transkripti RNK

^b Titar virusa A/Indiana/02/2020 bio je bez titra i razrijeđen je 100 000 puta u simuliranoj pozadinskoj matrici radi testiranja.

^c Jedno od tri ponavljanja prijavilo je rezultat POGREŠKA (ERROR). Pokretanje testa uspješno je ponovljeno kako bi se dobila tri valjana ponavljanja.

^d Pročišćeni virusni RNK u simuliranoj pozadinskoj matrici upotrijebljen je za viruse influence ptica A zbog propisa koji se odnose na biološku sigurnost.

^e Inaktivirani virusi influence ptica A (H7N9) bez virusnog titra razrijeđeni su 100 000 puta u simuliranoj pozadinskoj matrici i testirani zbog propisa o biološkoj sigurnosti.

19.4 Analitička specifičnost (isključivost)

In silico analiza za moguće križne reakcije sa svim organizmima navedenima u Tablica 8 provedena je pojedinačnim mapiranjem početnica i sonde SARS-CoV-2 u testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na sekvence preuzete iz baze podataka GISAID. E početnice i sonde nisu specifične za virus SARS-CoV-2 i otkrit će humani i šišmišji SARS-koronavirus. Ne očekuje se mogućnost nenamjerne križne reaktivnosti s drugim organizmima navedenima u Tablica 8 na temelju *in silico* analize.

Tablica 8. Mikroorganizmi analizirani u *in silico* analizi za cilj SARS-CoV-2

Mikroorganizmi iz iste genetske porodice	Organizmi visokog prioriteta
Humani koronavirus 229E	Adenovirus (npr. C1 Ad. 71)
Humani koronavirus OC43	Humani metapneumovirus (hMPV)
Humani koronavirus HKU1	Parainfluenca virusi 1-4
Humani koronavirus NL63	Influenca A
SARS-koronavirus	Influenca B
MERS-koronavirus	Influenca C
Šišmišji koronavirus	Enterovirus (npr. EV68)
	Respiratorni sincicijski virus
	Rinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Pneumocystis jirovecii (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>

Mikroorganizmi iz iste genetske porodice	Organizmi visokog prioriteta
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (Antraks)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> i <i>N. meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-groznica)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Uz *in silico* analizu početnica i sonde SARS-CoV-2 za križnu reaktivnost, analitička specifičnost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus procijenjena je ispitivanjem na ispitnom stolu panela od 48 mikroorganizama koji se sastojao od 4 ljudska koronavirusa, 1 MERS koronavirusa i 43 česta respiratorna patogena ili ona koja se mogu pronaći u nazofarinksu. Panel je testiran u različitim skupinama mikroorganizama; ako je skupina proizvela pozitivan rezultat, tada je pojedinačno testiran svaki član skupine. Testirana su tri ponavljanja svake skupine. Uzorak se smatrao negativnim ako su sva tri ponavljanja bila negativna. Sojevi bakterija i kvasaca testirani su pri koncentracijama od $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml, uz iznimku bakterije *Chlamydia pneumoniae* koja je testirana pri $1,2 \times 10^6$ IFU/ml i *Lactobacillus reuteri* koja je testirana pri 5×10^7 kopija/ml genomskog DNK. Virusi su testirani pri koncentracijama od $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. Analitička specifičnost iznosila je 100 %. Rezultati su prikazani u Tablica 9.

Tablica 9. Testirani respiratorni mikroorganizmi i ljudski koronavirus, koncentracije i rezultati testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

Soj	Testirana koncentracija	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
Negativna kontrola	NP (NA)	NEG	NEG	NEG	NEG
Pozitivna kontrola	NP (NA)	POZ	POZ	POZ	POZ
Humani koronavirus NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-koronavirus	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humani koronavirus 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humani koronavirus OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humani koronavirus HKU1	1,23e6 kopija/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tip 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus tip 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Citomegalovirus	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Ehovirus	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barrov virus	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
HSV	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Soj	Testirana koncentracija	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
Humani metapneumovirus	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humana parainfluenca tip 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humana parainfluenca tip 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humana parainfluenca tip 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humana parainfluenca tip 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Ospice	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Virus zaušnjaka	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Rinovirus tip 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopija/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Soj	Testirana koncentracija	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
<i>Mycobacterium tuberculosis (nevirulentan)</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

19.5 Mikrobna interferencija

Mikrobna interferencija testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uzrokovana prisutnošću bakterijskih ili virusnih sojeva koji se mogu pronaći u gornjem dijelu dišnog sustava kod ljudi procijenjena je testiranjem panela od 10 komenzalnih mikroorganizama koji se sastojao od 7 virusnih sojeva i 3 bakterijska soja. Umjetni uzorci sastojali su se od virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B, RSV-a A ili RSV-a B usađenih pri 3x granici otkrivanja (LoD) u simuliranu matricu brisa nazofarinksa (NPS)/brisa nosa (NS) u prisutnosti adenovirusa tipa 1C, ljudskog koronavirusa OC43, rinovirusa tipa 1A, ljudskog metapneumovirusa, ljudske parainfluence tipova 1, 2 i 3 (svaki usađen pri 1×10^5 jedinica/ml), bakterije *Hemophilus influenzae* (usađene pri 1×10^6 CFU/ml), *Staphylococcus aureus* ili *Staphylococcus epidermidis* (svaka usađena pri 1×10^7 CFU/ml).

Osam ponavljanja pozitivnih uzoraka testirano je za svaki ciljani virus (SARS-CoV-2, gripa A, gripa B, RSV A ili RSV B) i svaku kombinaciju soja s potencijalnom mikrobnom interferencijom. Za svaki je cilj ispravno identificirano svih 8 od 8 ponovljenih uzoraka pomoću testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Nije prijavljena interferencija komenzalnim virusnim ili bakterijskim sojevima.

19.6 Konkurentna interferencija

Konkurentna interferencija testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uzrokovana međusobnim zarazama procijenjena je testiranjem umjetnih uzoraka pojedinačnih sojeva virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B ili RSV-a pri 3X LoD u prisutnosti različitih ciljnih sojeva pri višoj koncentraciji u simuliranoj pozadinskoj matrici. Koncentracija pri 3X LoD iznosila je 414 kopija/ml za SARS-CoV-2 (inaktivirani USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀/ml za gripu A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀/ml za gripu B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀/ml za RSV A/2/Australia/61) i 1,11 TCID₅₀/ml za RSV B/9320/MA/77. Konkurentni sojevi procijenjeni su pri 10⁴ titar jedinica ili više (kopija/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml ili PFU/ml). Odgovarajuća koncentracija RNK (kopija/ml) za sojeve gripe i RSV-a određena je pomoću kapljičnog digitalnog PCR-a (ddPCR). Za svaki je ciljani soj i svaku kombinaciju konkurentnog soja testirano 3 ponavljanja. Pri visokoj koncentraciji virus ne pokazuje konkurentne inhibicijske učinke ako 3 od 3 ponavljanja za ciljani soj prijavi pozitivne rezultate. Ako su rezultati pokazivali manje od 3 od 3 pozitivna ponavljanja, koncentracija konkurentnog virusa smanjivana je po 10 puta sve dok više nije bila uočena interferencija. U nastavku je naveden sažetak rezultata:

Tablica 10. Sažetak ispitivanja konkurentne interferencije s visokom koncentracijom gripe A

Testni virusi pri 3X LoD	Interferentni virus	Ispravni rezultati (n/3)			
		pri 1,7e8 RNK kopija/ml	pri 1,7e7 RNK kopija/ml	pri 1,7e6 RNK kopija/ml	pri 1,7e5 RNK kopija/ml
Gripa B	Gripa A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Nije testirano
RSV B		3/3	Nije testirano	Nije testirano	Nije testirano
SARS-CoV-2		3/3	Nije testirano	Nije testirano	Nije testirano

Tablica 11. Sažetak ispitivanja konkurentne interferencije s visokom koncentracijom gripe B

Testni virusi pri 3X LoD	Interferentni virus	Ispravni rezultati (n/3) pri 1,4e5 RNK kopija/ml
Gripa A	Gripa B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tablica 12. Sažetak ispitivanja konkurentne interferencije s visokom koncentracijom RSV-a A

Testni virusi pri 3X LoD	Interferentni virus	Ispravni rezultati (n/3) pri 4,6e6 RNK kopija/ml
Gripa A	RSV A	3/3
Gripa B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tablica 13. Sažetak ispitivanja konkurentne interferencije s visokom koncentracijom RSV-a B

Testni virusi pri 3X LoD	Interferentni virus	Ispravni rezultati (n/3) pri 1,9e5 RNK kopija/ml
Gripa A	RSV B	3/3
Gripa B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tablica 14. Sažetak ispitivanja konkurentne interferencije s visokom koncentracijom virusa SARS-CoV-2

Testni virusi pri 3X LoD	Interferentni virus	Ispravni rezultati (n/3)	
		pri 1e6 RNK kopija/ml	pri 1e5 RNK kopija/ml
Gripa A	SARS-CoV-2	3/3	Nije testirano
Gripa B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Nije testirano
RSV B		3/3	Nije testirano

Ispitivanje je pokazalo da je gripa A/Idaho/07/2018 pri koncentracijama iznad 1,7e5 RNK kopija/ml spriječila otkrivanje gripe B pri 3X LoD, a pri koncentracijama iznad 1,7e6 RNK kopija/ml spriječila je otkrivanje RSV-a A pri 3X LoD (Tablica 10). Osim toga, SARS-CoV-2 je pri koncentracijama iznad 1e5 RNK kopija/ml sprječavao otkrivanje gripe B pri 3X LoD (Tablica 14). Nije uočena nijedna druga konkurentna interferencija za moguće međusobne zaraze testirane u ispitivanju pri testiranim koncentracijama.

19.7 Potencijalno ometajuće tvari

Tvari koje mogu biti prisutne u nazofarinksu (ili uvedene tijekom prikupljanja uzorka i rukovanja njime) i koje mogu ometati precizno otkrivanje virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B i RSV-a procijenjene su izravnim testiranjem testom Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Potencijalno ometajuće tvari u nosnoj šupljini i nazofarinksu mogu uključivati, no nisu ograničene na: krv, sekret ili sluz iz nosa i lijekove za nos i grlo koji se upotrebljavaju za ublažavanje začepljenja, suhoću nosa, iritaciju ili astmu i simptome alergije kao i antibiotike i antivirusne lijekove. Pozitivni i negativni uzorci pripremljeni su u simuliranoj matrici nazofarinksa (NPS)/brisa nosa (NS). Negativni uzorci (N = 8) testirani su u prisutnosti svake tvari kako bi se utvrdio učinak na učinkovitost kontrole obrade uzorka (SPC). Pozitivni uzorci (N = 8) testirani su po tvari s virusima nabodenima pri 3x LoD-a određenog za svaki soj. Pozitivni uzorci testirani testom Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uključivali su jedan soj virusa SARS-CoV-2, jedan soj virusa influence A H1N1, jedan soj virusa influence A H3N2, jedan soj virusa influence B i dva soja virusa RSV (RSV A i RSV B). Kontrole su bile virusi nabodeni pri 3X LoD-a u simuliranu matricu nazofarinksa (NPS)/nosa (NS) koja nije sadržavala potencijalno ometajuću tvar. Tvari s aktivnim sastojcima koje su procijenjene navedene su u Tablica 15.

Tablica 15. Testirane potencijalno ometajuće tvari

ID tvari	Tvar/razred	Tvar/aktivni sastojak
Albuterol sulfat	Beta-adrenergički bronhodilatator	Albuterol sulfat (5 mg/ml)
Anefrin	Raspršivač za nos	Oksimetazolin, 0,05 %
BD univerzalni transportni medij	Transportni medij	BD univerzalni transportni medij
Copan 3U045N.PH (Cepheid štapić/M)	Transportni medij	Copan 3U045N.PH (Cepheid štapić/M)
Krv	Krv	Krv (ljudska)
Raspršivač za nos flutikazon propionat	Kortikosteroid za nos	Flutikazon propionat
Mentol	Pastile za grlo, oralni anestetik i analgetik	Benzokain, mentol
Mucin	Mucin	Pročišćeni protein mucina (goveđa ili svinjska submandibularna žlijezda)
Mupirocin	Antibiotik, mast za nos	Mupirocin (20 mg/g = 2 %)
PHNY	kapi za nos	Fenilefrin, 1 %
Fiziološka otopina	Raspršivač za nos s fiziološkom otopinom	Natrijev klorid (0,65 %)
Remel M4RT	Transportni medij	Remel M4RT
Remel M5	Transportni medij	Remel M5
Tamiflu	Antivirusni lijekovi	Zanamivir
Tobramicin	Antibakterijski, sistemski	Tobramicin
Zicam	gel za nos	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur (0,05 %)
Cink	Suplement cinka	Cink glukonat

Rezultati iz ispitivanja (Tablica 16) pokazuju da je, u većini slučajeva, 8 od 8 ponavljanja prijavilo pozitivne rezultate za svaku kombinaciju virusa i testirane tvari te nije uočena interferencija. U prvom testiranju gela Zicam pri 15 % w/v uočena je interferencija u otkrivanju gripe B i RSV-a A. No kad je Zicam testiran pri 7,5 % w/v, nije uočena interferencija.

Tablica 16. Prosječne Ct vrijednosti za ciljeve Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testirane u prisutnosti potencijalno ometajućih tvari

Tvar	Testirana koncentracija	Broj ispravnih rezultata/Testirani broj					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenca A/Idaho/07/2018	H3N2 Flu A/ Hong Kong/ 45/2019	Gripa B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australija/61	RSV B/9320/ MA/77
Kontrolna simulirana matrica nazofarinksa (NPS)/nosa (NP) (nema tvari)	100 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Anefrin	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterol sulfat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
BD univerzalni transportni medij	N/P	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Krv	2 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan štapić M	N/P	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Raspršivač za nos flutikazon propionat	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mentol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucin	0,1 % (w/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocin	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	N/P	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	N/P	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fiziološka otopina	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramicin	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15 % (w/v)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Cink	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Uz 15 % (w/v) gela Zicam uočena je statistički značajna razlika između kontrolne prosječne Ct vrijednosti i testne prosječne Ct vrijednosti. Testiranje je ponovljeno sa 7,5 % (w/v) gela Zicam i nije uočena klinički statistička razlika između kontrolne prosječne vrijednosti Ct-a za gripu B i testne prosječne vrijednosti Ct-a za gripu B.

^b Uz 15 % (w/v) gela Zicam uočena je statistički značajna razlika između kontrolne prosječne Ct vrijednosti i testne prosječne Ct vrijednosti. Testiranje je ponovljeno sa 7,5 % (w/v) gela Zicam i nije uočena klinički statistička razlika između kontrolne prosječne vrijednosti Ct-a za RSV A i testne prosječne vrijednosti Ct-a za RSV A.

19.8 Prenosivost kontaminacije

Provedeno je ispitivanje kako bi se procijenilo sprečava li jednokratni, autonomni uložak Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus prenosivost uzorka i amplikona testiranjem negativnog uzorka odmah nakon testiranja vrlo visokog pozitivnog uzorka u istom modulu GeneXpert. Negativan uzorak koji je upotrijebljen u ovom ispitivanju sastojao se od simulirane matrice nazofarinksa (NPS)/nosa (NS), a pozitivan uzorak sastojao se od visokih koncentracija virusa gripe B i visokih koncentracija virusa SARS-CoV-2 (gripa B/Wisconsin/10/2016 pri 1,0e6 TCID₅₀/ml i inaktivirani SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 pri 1e4 kopija/ml) usadenih u negativnu matricu nazofarinksa (NPS)/nosa (NS). Negativan uzorak testiran je u modulu GeneXpert na početku ispitivanja. Nakon prvotnog testiranja negativnog uzorka, u istom je modulu GeneXpert obrađen visoko pozitivan uzorak, nakon čega je odmah uslijedio još jedan negativan uzorak. To je ponovljeno 20 puta u istome modulu, što je dalo 20 pozitivnih i 21 negativan rezultat za taj modul. Ispitivanje je ponovljeno pomoću drugog modula GeneXpert za ukupno 40 pozitivnih i 42 negativna uzorka. Svih 40 pozitivnih uzoraka ispravno su prijavljeni kao **POZITIVNI na SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 POSITIVE); NEGATIVNI na gripu A (Flu A NEGATIVE); POZITIVNI na gripu B (Flu B POSITIVE) i NEGATIVNI na RSV (RSV NEGATIVE)**. Sva 42 negativna uzorka ispravno su prijavljena kao **NEGATIVAN NA SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); NEGATIVAN NA gripu A (Flu A NEGATIVE); NEGATIVAN NA gripu B (Flu B NEGATIVE); NEGATIVAN NA RSV (RSV NEGATIVE)** testom Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. U ovom ispitivanju nije uočena prenosivost kontaminacije uzorkom ili amplikonom.

19.9 Reproducibilnost

Reproducibilnost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus utvrđena je na tri lokacije pomoću deveteročlanog panela koji je uključivao jedan negativan uzorak, četiri nisko pozitivna (~1,5x LoD) i četiri umjereno pozitivna uzorka (~3x LoD). Negativni uzorak sastojao se od simulirane matrice bez ciljnog mikroorganizma ili ciljnog RNK. Pozitivni uzorci bili su umjetni uzorci u simuliranoj matrici pomoću neaktiviranog virusa NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), uzgojenih virusa influenza A/Idaho/07/2018, influenza B/Wisconsin/10/2016 i RSV-a B/Wash/18537/62.

Testiranje je provedeno tijekom šest (6) dana, pomoću tri (3) serije uložaka Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na tri (3) lokacije koje su sudjelovale u testiranju, s dva (2) korisnika na svakoj lokaciji radi dobivanja ukupno 144 opažanja po članu panela (3 lokacije x 2 korisnika x 3 serije x 2 dana/serija x 2 pokretanja x 2 ponavljanja = 144 opažanja/član panela). Rezultati ispitivanja sažeti su u Tablica 17.

Tablica 17. Sažetak rezultata reproducibilnosti – %-tno slaganje

Uzorak	Lokacija 1			Lokacija 2			Lokacija 3			% ukupnog slaganja [95 %-tni CI]
	Op 1	Op 2	Lokacija	Op 1	Op 2	Lokacija	Op 1	Op 2	Lokacija	
Negativan	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4 – 100,0]
SARS-CoV-2 nisko poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4 – 100,0]
SARS-CoV-2 umj. poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4 – 100,0]
Gripa A nisko poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4 – 100,0]
Gripa A umj. poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4 – 100,0]
Gripa B nisko poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	95,8 % 23/24	95,8 % 46/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	98,6 % (142/144) [95,1 – 99,6]
Gripa B umj. poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 23/23	95,8 % 23/24	97,9 % 46/47	99,3 % (142/143) [96,1 – 99,9]
RSV nisko poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	95,8 % 23/24	100 % 24/24	97,9 % 47/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	99,3 % (143/144) [96,2 – 99,9]
RSV umj. poz	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % 24/24	100 % 24/24	100 % 48/48	100 % (144/144) [97,4 – 100,0]

20 Reference

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Pristupljeno 9. veljače 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Pristupljeno 3. ožujka 2020.
3. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98-110.
4. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552-1558.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Pristupljeno 19. svibnja 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Pristupljeno 14. ožujka 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (proučite posljednje izdanje). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Dokument M29 (proučite najnovije izdanje).
11. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Lokacije glavnih sjedišta tvrtke Cepheid

Glavno sjedište

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europsko sjedište

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Tehnička pomoć

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

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

SAD
















Telefon: + 1 888 838 3222
E-pošta: techsupport@cepheid.com

Francuska

Telefon: + 33 563 825 319
E-pošta: support@cepheideurope.com

Podaci o kontaktu za sve urede tvrtke Cepheid za tehničku podršku dostupni su na našoj internetskoj stranici:
www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

23 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod
	Ne upotrebljavati višekratno
	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Država proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Rok valjanosti
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Samo na recept



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
SAD
Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francuska
Telefon + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301



24 Povijest revizija

Opis promjena: 302-7085, Rev. B do Rev. C

Svrha: Ažuriranje Uputa za upotrebu

Odjeljak	Opis promjene
10.1	Dodane upute koje navode da je potrebno proučiti uputu za proizvod Copan eNAT za podatke o sigurnosti i rukovanju te da treba izbjegavati izravan kontakt između gvanidin tiocijanata i natrijeva hipoklorita.
16	Ispravljena tumačenja rezultata kako bi odgovarala algoritmu koji se temelji na rezultatima ADF-a.
19	Naveden početni postotak neodređenih rezultata i dodan konačni postotak neodređenih rezultata.
24	Ažurirana tablica Povijest revizija.