

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Upute za upotrebu

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



Izjave o žigovima, patentima i autorskom pravu

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.

© 2021–2025 Cepheid.

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. – 2025. Cepheid.

Pogledajte Odjeljak 24 u dokumentu Povijest izmjena 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 bronhilitis 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:

Ulošci s ugrađenim reakcijskim epruvetama Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus

- Perla 1, perla 2 i perla 3 (liofilizirano)

1 od svake po ulošku

• Reagens za liziranje	1,0 mL po ulošku
• Reagens za vezanje	1,0 mL po ulošku
• Reagens za eluciju	3,0 ml po ulošku
• Reagens za pranje	0,4 mL po ulošku
Jednokratne prijenosne pipete	10 – 12 po kompletu
Letak	1 po kompletu
• Upute za pronalaženje (i uvoz) ADF-a i dokumentacije poput Upute o proizvodu dostupne su na adresi www.cepheid.com .	
Upute za brzu referencu	2 po kompletu
(Samo za upotrebu sa sustavom GeneXpert Xpress System)	

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

Napomena Stabilizator proteina goveđeg podrijetla u perlama unutar ovog proizvoda proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Američkih 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 Skladištenje i rukovanje kompletom

- Čuvajte uloške Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* na temperaturi od 2 do 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 Cocksackievirus 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 uzoraka radi osiguranja cjelovitosti uzoraka (pogledajte odjeljak 12, Prikupljanje, prijevoz i čuvanje uzoraka). Nije procijenjena stabilnost uzorka u nekim drugim uvjetima transporta osim onih preporučenih.

10.3 Test/reagens

- Nemojte otvarati poklopac uložka 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 uložka ili vam ispadne, možete dobiti neodređene rezultate.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uložka ili na naljepnicu s crtičnim kodom na uložku.
- 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 proljevanja 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 proljevanja. Slijedite preporuke proizvođača opreme za njezinu dekontaminaciju.

11 Kemijske opasnosti^{11, 12}

- Oznaka opasnosti: upozorenje
- Izjave o opasnosti prema UN GHS-u

- Štetno ako se proguta.
- Može biti štetno u dodiru s kožom.
- Uzrokuje nadražnost očiju.
- **Oznake obavijesti prema UN GHS-u**
 - **Prevenција**
 - Temeljito operite ruke nakon rukovanja.
 - **Odgovor**
 - Ako se ne osjećate dobro, nazovite CENTAR ZA KONTROLU OTROVANJA ili liječnika.
 - Ako dođe do nadražnosti kože: Potražite savjet/pomoć liječnika.
 - U SLUČAJU DODIRA S OČIMA: pažljivo ispirite vodom nekoliko minuta. Skinite kontaktne leće ako ih nosite i ako se lako skidaju. Nastavite ispirati.
 - Ako nadražnost očiju ne prestaje: Potražite savjet/pomoć liječnika.

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 Odjeljak 12.1 za postupak uzimanja brisa nazofarinksa, a Odjeljak 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.

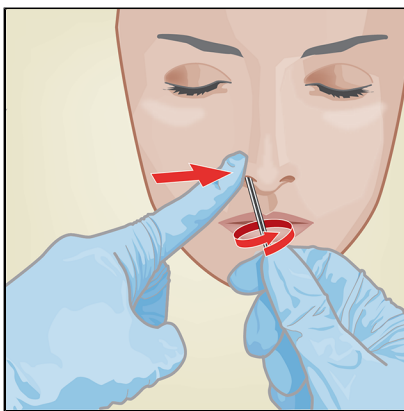
12.2 Postupak uzimanja brisa nosa

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

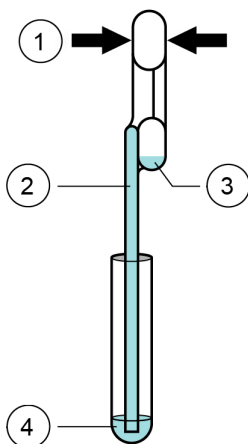
3. Izvadite i stavite štapić u epruvetu koja sadrži 3 ml virusnog transportnog medija, 3 ml fiziološke otopine ili 2 ml medija eNAT. Slomite štapić na označenoj crti prelamanja i dobro začepite epruvetu za prikupljanje uzoraka.

13 Postupak

13.1 Priprema uloška

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

1. Izvadite uložak iz pakiranja.
2. Provjerite je li epruveta za prijenos uzorka zatvorena.
3. Pomiješajte uzorak brzim okretanjem epruvete za prijenos uzorka 5 puta. Otvorite poklopac na epruveti za prijenos uzorka.
4. Otvorite poklopac uloška.
5. Izvadite prijenosnu pipetu iz omota.
6. Stisnite gornji balon prijenosne pipete **do kraja dok gornji balon ne bude potpuno spljošten**. Dok nastavljate držati balon potpuno spljoštenim, stavite vrh pipete u epruvetu za prijenos uzorka (pogledajte Slika 4).



Broj	Opis
1	Stisnite ovdje
2	Pipeta
3	Balon preljevnog spremnika
4	Uzorak

Slika 4. Prijenosna pipeta

7. Držeći pipetu ispod površine tekućine, polako otpustite gornji balon pipete kako biste pipetu napunili uzorkom prije vađenja iz epruvete. U redu je ako tekućina ulazi u preljevni spremnik (pogledajte Slika 4). Provjerite da pipeta ne sadrži mjehuriće.

8. Za prijenos uzorka u uložak, ponovno do kraja pritisnite gornji balon pipete dok ne bude potpuno spljošten kako biste ispraznili sadržaj pipete (300 µL) u veliki otvor (komora za uzorke) uložka prikazanog na Slika 5. U preljevnom spremniku može ostati nešto tekućine. Odložite upotrijebljenu pipetu.



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

Napomena

Pazite da cijeli volumen tekućine isпустите u komoru za uzorke. Ako se u uložak doda nedovoljan volumen uzorka, može doći do lažnih negativnih rezultata.

9. Zatvorite poklopac uložka.

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 uložka.
3. Pomoću čiste prijenosne pipete prenesite jedno izvlačenje uzorka vanjske kontrole (300 µl) u veliki otvor (komoru za uzorak) u uložku prikazanom u Slika 5.
4. Zatvorite poklopac uložka.

13.3 Pokretanje testa

Napomena

Prije početka testiranja provjerite sadrži li sustav module s verzijom softvera GeneXpert Dx 4.7b ili novijom ili verzijom softvera Infinity Xpertise 6.4b ili novijom te je li datoteka definicije testa (ADF) Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uvezena u softver.

U ovom odjeljku navedeni su zadani koraci za upravljanje sustavom GeneXpert Instrument System. Za detaljne upute pogledajte dokumente *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

Napomena

Koraci koje slijedite mogu se razlikovati ako je administrator sustava promijenio zadani tijek rada sustava.

1. Uključite sustav GeneXpert Instrument System:

- **GeneXpert Dx:**

Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Dx, prvo uključite instrument, a zatim uključite računalu. Prijavite se u operativni sustav Windows. Softver GeneXpert može se pokrenuti automatski ili može zahtijevati dvostruki klik na ikonu prečaca softvera GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.

ili

- **GeneXpert Infinity System:**

ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite ga okretanjem prekidača u smjeru kazaljke na satu u položaj **UKLJUČENO**. Na radnoj površini sustava Windows, dvaput kliknite ikonu prečaca softvera Xpertise Software za njegovo pokretanje.

2. Prijavite se u softver sustava. Pojavljuje se zaslon za prijavu. Upišite svoje korisničko ime i lozinku.
3. U prozoru sustava GeneXpert System kliknite **Create test (Izradi test)** (GeneXpert Dx) ili **Orders (Nalozi)** te zatim **Order Test (Izdaj nalog za test)** (Infinity).
4. Očitajte ili upišite Patient ID (ID pacijenta) (opcionalno). Ako upisujete Patient ID (ID pacijenta), pripazite da ga točno upišete. Patient ID (ID pacijenta) prikazan je na lijevoj strani prozora View Results (Prikaz rezultata) i povezan je s rezultatom testa.
5. Očitajte ili upišite Sample ID (ID uzorka). Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. Sample ID (ID uzorka) prikazan je na lijevoj strani prozora View Results (Prikaz rezultata) 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: Reagent Lot ID (ID serije reagensa), Cartridge SN (Serijski broj uložka), Expiration Date (Datum isteka) i Selected Assay (Odabrani test).

Napomena Ako crtični kod na ulošku Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus nije moguće skenirati, ponovite test s novim uloškom.

7. Kliknite **Start Test (Pokreni test)** (GeneXpert Dx) ili **Submit (Pošalji)** (Infinity) ako automatsko slanje nije omogućeno. U dijaloškom okviru koji se pojavi prema potrebi upišite svoju lozinku.

Za instrument GeneXpert Dx:

- a. pronađite modul s treperećim zelenim svjetlom, otvorite vrata modula instrumenta i umetnite uložak.
- b. Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kada test završi, svjetlo se gasi i vrata će se otključati. Izvadite uložak.
- c. Odložite upotrijebljene uloške u odgovarajuće spremnike za otpadne uzorke u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

ili

Za GeneXpert Infinity System:

- a. nakon što kliknete **Submit (Pošalji)** od vas će se tražiti da uložak postavite na transportnu traku. Nakon postavljanja uložka kliknite OK (U redu) za nastavak. Uložak će se automatski umetnuti, test će se pokrenuti, a upotrijebljeni uložak će biti premješten na policu za otpad radi odlaganja.
- b. Kada su svi uzorci učitani, kliknite na ikonu **End Order Test (Završi nalog za test)**.

Napomena Nemojte isključivati ili odspajati instrumente dok je test u tijeku. Isključivanje ili odspajanje instrumenta GeneXpert ili računala zaustavit će ispitivanje.

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 da je uzorak ispravno obrađen. SPC potvrđuje da je obrada uzorka adekvatna. Uz to, ova kontrola otkriva inhibiciju povezanu s uzorkom u PCR testu u stvarnom vremenu, osigurava da su uvjeti PCR reakcije (temperatura i vrijeme) prikladni za reakciju pojačanja te da su PCR reagensi funkcionalni. SPC bi trebao biti pozitivan u negativnom uzorku, a može biti negativan ili pozitivan u pozitivnom uzorku. SPC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvatanje.

Kontrola provjere sonde (PCC) – prije početka PCR reakcije, sustav GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde kako bi pratio rehidraciju perla, punjenje reakcijske epruvete, cjelovitost sonde i stabilnost boje. PCC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvatanje.

15.2 Vanjske kontrole

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

16 Tumačenje rezultata

Rezultati se automatski tumače od strane sustava GeneXpert System i jasno su prikazani u prozoru **View Results (Prikaz rezultata)**. Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus daje rezultate testa na temelju otkrivanja odgovarajućih genskih ciljeva prema odabranim algoritmima.

Format prikazanih rezultata testiranja razlikovat će se ovisno o tome odluči 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 kada je odabran 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
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK virusa SARS-CoV-2. - Signal za SARS-CoV-2 ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - SPC: NA (NP) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus SARS-CoV-2. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Flu A POSITIVE (Gripa A POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK gripe A. - Signal za gripu A za ciljnu RNK gripe A1 ili ciljnu RNK gripe A2 ili signali za obje ciljne RNK imaju vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad postavljenog praga. - SPC: NA (NP); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus gripe A. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Flu B POSITIVE (Gripa B POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK gripe B. - Signal za gripu B ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - SPC: NA (NP); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus gripe B. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
RSV POSITIVE (RSV POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK virusa RSV. - Signal za RSV ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - SPC: NA (NP); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus RSV-a. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.

Rezultat	Tumačenje
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIVNO); Flu A NEGATIVE (Gripa A NEGATIVNO); Flu B NEGATIVE (Gripa B NEGATIVNO); RSV NEGATIVE (RSV NEGATIVNO)	Ciljna RNK virusa SARS-CoV-2 nije otkrivena; ciljna RNK virusa gripe A nije otkrivena; ciljna RNK virusa gripe B nije otkrivena; ciljna RNK virusa RSV-a nije otkrivena. - Ciljne RNK za SARS-CoV-2, gripu A, gripu B i RSV nisu otkrivene. - SPC: PASS (ZADOVOLJAVA); SPC ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
INVALID (NEVAŽEĆE)	SPC ili druge postavke analize ne ispunjavaju kriterije za prihvaćanje i nisu otkriveni svi ciljevi. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. - SPC: FAIL (NE ZADOVOLJAVA); SPC i signali za SARS-CoV-2, gripu A, gripu B i RSV nemaju vrijednost Ct unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod minimalne postavke. - Pojačanje virusa SARS-CoV-2 ne zadovoljava specifikacije. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
ERROR (POGREŠKA)	Prisutnost ili odsutnost RNK virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B i RSV-a ne može se utvrditi. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. - SARS-CoV-2: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu A (Gripa A): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu B (Gripa B): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - RSV: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - SPC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Provjera sonde: FAIL (NE ZADOVOLJAVA)¹; svi ili neki rezultati provjere sonde nisu zadovoljavajući. ¹Ako je provjera sonde zadovoljavajuća, pogreška je uzrokovana prekoračenjem prihvatljivih maksimalnih granica tlaka ili kvarom komponente sustava.
NO RESULT (NEMA REZULTATA)	Prisutnost ili odsutnost RNK virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B i RSV-a ne može se utvrditi. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. Poruka NO RESULT (NEMA REZULTATA) ukazuje na to da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primjer, operater je zaustavio test koji je bio u tijeku. - SARS-CoV-2: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu A (Gripa A): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu B (Gripa B): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - RSV: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - SPC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Provjera sonde: NP

Ako je SPC negativan, a rezultati za bilo koji od ciljeva pozitivni, rezultati za sve ciljeve smatraju se valjanima.

Ako je samo jedan virusni cilj pozitivan, ali se sumnja na koinfekciju s više ciljeva, uzorak treba ponovno testirati drugim testom s oznakom CE, u slučaju da bi koinfekcija utjecala na kliničko postupanje.

Tablica 2 prikazuje moguće ishode kada je odabran način testiranja Xpress SARS-CoV-2_Flu plus.

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

Rezultat	Tumačenje
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK virusa SARS-CoV-2. - Signal za SARS-CoV-2 ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - SPC: NA (NP) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus SARS-CoV-2. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Flu A POSITIVE (Gripa A POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK gripe A. - Signal za gripu A za ciljnu RNK gripe A1 ili ciljnu RNK gripe A2 ili signali za obje ciljne RNK imaju vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad postavljenog praga. - SPC: NA (NP); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus gripe A. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
Flu B POSITIVE (Gripa B POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK gripe B. - Signal za gripu B ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - SPC: NA (NP); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus gripe B. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIVNO); Flu A NEGATIVE (Gripa A NEGATIVNO); Flu B NEGATIVE (Gripa B NEGATIVNO)	Ciljna RNK virusa SARS-CoV-2 nije otkrivena; ciljna RNK gripe A nije otkrivena; ciljna RNK gripe B nije otkrivena. - Ciljne RNK za SARS-CoV-2, gripu A i gripu B nisu otkrivene. - SPC: PASS (ZADOVOLJAVA); SPC ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
INVALID (NEVAŽEĆE)	SPC ili druge postavke analize ne ispunjavaju kriterije za prihvaćanje i nisu otkriveni svi ciljevi. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. - SPC: FAIL (NE ZADOVOLJAVA); SPC i signali za SARS-CoV-2, gripu A i gripu B nemaju vrijednost Ct unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod minimalne postavke. - Pojačanje virusa SARS-CoV-2 ne zadovoljava specifikacije. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.

Rezultat	Tumačenje
ERROR (POGREŠKA)	Prisutnost ili odsutnost RNK virusa SARS-CoV-2, gripe A i gripe B ne može se utvrditi. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. - SARS-CoV-2: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu A (Gripa A): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu B (Gripa B): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - SPC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Provjera sonde: FAIL (NE ZADOVOLJAVA)¹; svi ili neki rezultati provjere sonde nisu zadovoljavajući. ¹Ako je provjera sonde zadovoljavajuća, pogreška je uzrokovana prekoračenjem prihvatljivih maksimalnih granica tlaka, nedodavanjem uzorka ili kvarom komponente sustava.
NO RESULT (NEMA REZULTATA)	Prisutnost ili odsutnost RNK virusa SARS-CoV-2, gripe A i gripe B ne može se utvrditi. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. Poruka NO RESULT (NEMA REZULTATA) ukazuje na to da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primjer, operater je zaustavio test koji je bio u tijeku. - SARS-CoV-2: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu A (Gripa A): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Flu B (Gripa B): NO RESULT (NEMA REZULTATA) - SPC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) - Provjera sonde: NP

Ako je SPC negativan, a rezultati za bilo koji od ciljeva pozitivni, rezultati za sve ciljeve smatraju se valjanima.

Ako je samo jedan virusni cilj pozitivan, ali se sumnja na koinfekciju s više ciljeva, uzorak treba ponovno testirati drugim testom s oznakom CE, u slučaju da bi koinfekcija utjecala na kliničko postupanje.

Tablica 3 prikazuje moguće ishode kada je odabran način testiranja Xpress SARS-CoV-2_plus.

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

Rezultat	Tumačenje
SARS-CoV-2 POSITIVE (SARS-CoV-2 POZITIVNO)	Otkrivena je ciljna RNK virusa SARS-CoV-2. - Signal za SARS-CoV-2 ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - SPC: NA (NP) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer je došlo do ciljnog pojačanja za virus SARS-CoV-2. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
SARS-CoV-2 NEGATIVE (SARS-CoV-2 NEGATIVNO)	Ciljna RNK virusa SARS-CoV-2 nije otkrivena. - Ciljna RNK virusa SARS-CoV-2 nije otkrivena. - SPC: PASS (ZADOVOLJAVA); SPC ima vrijednost Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad minimalne postavke. - Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.

Rezultat	Tumačenje
INVALID (NEVAŽEĆE)	SPC ili druge postavke analize ne ispunjavaju kriterije za prihvaćanje i SARS-CoV-2 nije otkriven. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. • SPC: FAIL (NE ZADOVOLJAVA); signali za SPC i SARS-CoV-2 nemaju vrijednost Ct unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod minimalne postavke. • Pojačanje virusa SARS-CoV-2 ne zadovoljava specifikacije. • Provjera sonde: PASS (ZADOVOLJAVA); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
ERROR (POGREŠKA)	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost RNK virusa SARS-CoV-2. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. • SPC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) • Provjera sonde: FAIL (NE ZADOVOLJAVA)¹; svi ili neki rezultati provjere sonde nisu zadovoljavajući. ¹Ako je provjera sonde zadovoljavajuća, pogreška je uzrokovana prekoračenjem prihvatljivih maksimalnih granica tlaka, nedodavanjem uzorka ili kvarom komponente sustava.
NO RESULT (NEMA REZULTATA)	Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost RNK virusa SARS-CoV-2. Ponovite test prema postupku ponovnog testiranja u Odjeljak 17.2 u Uputama za upotrebu. Poruka NO RESULT (NEMA REZULTATA) ukazuje na to da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primjer, operater je zaustavio test koji je bio u tijeku. • SARS-CoV-2: NO RESULT (NEMA REZULTATA) • SPC: NO RESULT (NEMA REZULTATA) • Provjera sonde: NP

Test Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus može se provesti za otkrivanje virusa SARS-CoV-2, gripe i RSV-a odabirom stavke **Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus** iz izbornika **Select Test (Odabir testa)**; virusa SARS-CoV-2 i gripe odabirom stavke **Xpress SARS-CoV-2_Flu plus**; ili virusa SARS-CoV-2 odabirom stavke **Xpress SARS-CoV-2_plus**. Način testiranja Xpress SARS-CoV-2_plus uključuje funkciju ranog završetka testa (EAT) koja će omogućiti ranije dobivanje rezultata za uzorke s visokim titrom ako signal s ciljnog uzorka virusa SARS-CoV-2 dosegne unaprijed određeni prag prije završetka punih 45 PCR ciklusa. Kada su titri virusa SARS-CoV-2 dovoljno visoki da pokrenu funkciju EAT, krivulja pojačanja SPC-a možda neće biti vidljiva, a njezini rezultati možda neće biti prikazani.

17 Ponovno testiranje

17.1 Razlozi za ponavljanje testa

Ako se pojavi bilo koji od rezultata testiranja navedenih u nastavku, jednom ponovite testiranje u skladu s uputama u Odjeljak 17.2.

- Rezultat **INVALID (NEVAŽEĆE)** označava da kontrolni SPC ne zadovoljava. Uzorak nije ispravno obrađen, PCR je inhibiran ili uzorak nije ispravno prikupljen. Alternativno, druge postavke ispitne analize namijenjene za dobivanje valjanog rezultata testiranja nisu ispunjene.
- Rezultat **ERROR (POGREŠKA)** može biti posljedica, između ostaloga, kvara kontrole provjere sonde, kvara komponente sustava, nedodavanja uzorka ili prekoračenja maksimalnih granica tlaka.
- Poruka **NO RESULT (NEMA REZULTATA)** ukazuje na to da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primjer, uložak nije prošao test cjelovitosti, operater je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.
- Budući da je incidencija koinfekcije s tri ili više virusa (Influenca A, Influenca B, RSV i SARS-CoV-2) niska, preporučuje se da se uzorci podvrgnu ponovnom testiranju ako se u jednom uzorku otkriju nukleinske kiseline iz tri ili više virusa.

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

17.2 Postupak ponovnog testiranja

Za ponovno testiranje neodređenog rezultata (**INVALID (NEVAŽEĆE)**, **NO RESULT (NEMA REZULTATA)** ili **ERROR (POGREŠKA)**) upotrijebite novi uložak.

Upotrijebite preostali uzorak iz originalne epruvete s transportnim medijem za uzorak ili novu vanjsku kontrolnu epruvetu.

1. Stavite čisti par rukavica. Nabavite novi uložak Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus i novu prijenosnu pipetu.
2. Provjerite jesu li epruveta za prijenos uzorka ili vanjska kontrolna epruveta zatvorene.
3. Uzorak promiješajte brzim okretanjem epruvete s transportnim medijem za uzorak ili vanjske kontrolne epruvete 5 puta. Otvorite poklopac na epruveti za prijenos uzorka ili vanjskoj kontrolnoj epruveti.
4. Otvorite poklopac uloška.
5. Pomoću čiste prijenosne pipete (isporučene) prenesite uzorak (jedno izvlačenje) u komoru za uzorke s velikim otvorom u ulošku.
6. Zatvorite poklopac uloška.

18 Ograničenja

- Učinkovitost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus utvrđena je samo na nazofaringealnim i prednjim uzorcima brisa nosa. Upotreba testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus drugim vrstama uzoraka nije procijenjena i karakteristike učinkovitosti nisu poznate.
- Učinkovitost ovog testa utvrđena je na temelju procjene ograničenog broja kliničkih uzoraka. Klinička učinkovitost nije utvrđena u svim cirkulirajućim varijantama, ali se očekuje da će odražavati prevladavajuće varijante u cirkulaciji u vrijeme i na mjestu kliničke procjene. Učinkovitost u vrijeme testiranja može varirati ovisno o varijantama koje cirkuliraju, uključujući novonastale sojeve virusa SARS-CoV-2 i njihovu prevalenciju, što se mijenja tijekom vremena.
- Učinkovitost ovog uređaja nije procijenjena u populaciji cijepljenoj protiv bolesti COVID-19.
- Kao i kod bilo kojeg molekularnog testa, mutacije unutar ciljnih područja testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus mogu utjecati na vezanje početnice i/ili sonde, što dovodi do neuspjeha otkrivanja prisutnosti virusa ili manje predvidljivog otkrivanja virusa.
- U nekim uzorcima s vrlo visokim koncentracijama virusa SARS-CoV-2, postavke analize namijenjene smanjenju rizika od lažnih pozitivnih rezultata uzrokovanih nespecifičnim ili nepravilnim otkrivanjem fluorescencije mogu kao posljedicu imati rezultat testa označen kao **INVALID (NEVAŽEĆE)**.
- Ovaj test ne može isključiti bolesti uzrokovane drugim bakterijskim ili virusnim patogenima.
- Učinkovitost ovog testa potvrđena je isključivo upotrebom postupaka navedenih u ovoj uputi. Izmjene tih postupaka mogu utjecati na učinkovitost testa.
- Do pogrešnih rezultata testa može doći zbog nepravilnog prikupljanja uzoraka, nepridržavanja preporučenih postupaka prikupljanja, rukovanja i skladištenja uzoraka, tehničke pogreške ili zamjene uzoraka. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno se strogo pridržavati ovih uputa.
- Lažni negativni rezultati mogu se pojaviti ako je virus prisutan u koncentracijama 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 druge odluke o zbrinjavanju pacijenata.
- Rezultati testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus trebaju biti u korelaciji s kliničkom anamnezom, epidemiološkim podacima i drugim podacima dostupnim liječniku koji procjenjuje pacijenta.
- Virusna nukleinska kiselina može opstati *in vivo* neovisno o infektivnosti virusa. Otkrivanje ciljnih analita ne znači da su odgovarajući virusi zarazni ili da su uzročnici kliničkih simptoma.
- Ovaj test je procijenjen za upotrebu samo s uzorcima ljudskog podrijetla.
- Ovaj test je kvalitativni test i ne daje kvantitativnu vrijednost otkrivenog prisutnog organizma.
- Ovaj test nije procijenjen za pacijente bez znakova i simptoma infekcije dišnog sustava.
- Ovaj test nije procijenjen za praćenje liječenja infekcije.
- Ovaj test nije procijenjen za probir krvi ili krvnih pripravaka na prisutnost virusa SARS-CoV-2, influence ili RSV-a.
- Učinak interferirajućih tvari procijenjen je samo za tvari navedene u oznaci. Interferencije uzrokovane tvarima koje nisu opisane mogu dovesti do pogrešnih rezultata.
- Rezultati analitičkih ispitivanja s izrađenim koinficiranim uzorcima pokazali su potencijal za kompetitivnu interferenciju influence B ili RSV-a A u niskim koncentracijama (~3X LoD-a) kada je koncentracija influence A > 1,7e5 kopija/mL

RNK odnosno 1,7e6 kopija/mL RNK. Osim toga, postoji mogućnost kompetitivne interferencije virusa influence B pri niskoj koncentraciji (~3X LoD-a) kada je koncentracija SARS-CoV-2 > 1e5 kopija/ml RNK.

- Unakrsna reaktivnost s organizmima dišnog sustava koji nisu opisani u ovom dokumentu može dovesti do pogrešnih rezultata.
- Nedavna izloženost bolesnika cjepivu FluMist® ili drugim živim atenuiranim cjepivima protiv influence može uzrokovati netočne pozitivne rezultate.
- Primjena Zicama u koncentraciji od 15 % (w/v) može ometati otkrivanje niskih koncentracija virusa influence B i RSV-a A.
- Budući da Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test ne razlikuje ciljane gene N2, RdRP i E, prisutnost drugih koronavirusa B loze, roda *Betacoronavirus*, uključujući SARS-CoV, može uzrokovati lažan pozitivan rezultat. Za nijedan od spomenutih drugih koronavirusa nije poznato da bi trenutačno cirkulirali u ljudskoj populaciji.
- Ovaj test nije namijenjen razlikovanju podskupina virusa RSV-a, podtipova virusa influence A ili linija virusa influence B. Ako je potrebna diferencijacija specifičnih virusa RSV ili podtipova i sojeva influence, potrebno je dodatno testiranje, uz savjetovanje s državnim ili lokalnim zavodima za javno zdravstvo.
- Učinkovitost nije utvrđena s medijima koji sadrže gvanidindej tiocijanat (GTC) osim eNAT-a.

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 0,7% (2/279). Nakon ponovljenog testiranja oba (2) 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 1,3 % (3/240). Dva (2) od tri (3) uzorka 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 %)
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 Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testa prvo je procijenjena pomoću dvije serije reagensa testiranjem ograničavajućih razrjeđenja 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 objedinjenu negativnu kliničku matricu brisa nazofarinksa (NP), slijedeći smjernice u dokumentu Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) EP17-A2. Procijenjene vrijednosti granice otkrivanja (LoD) utvrđene probit regresijskom analizom provjerene su pomoću dvije serije reagensa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus. Tablica 6 sažeto prikazuje provjerene vrijednosti LoD-a za testirane viruse.

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

Virus/soj	Koncentracija LoD-a
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopija/mL
Influenza A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /mL
Influenza A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/mL
Influenza B/Washington/2/2019	12,9 CEID ₅₀ /mL
Influenza B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /mL
RSV A/2/Australia/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 amplikonom 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 amplikonom 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-ugriježene 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 amplikonom 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.
	A/svinjska/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEG.	POZ	NEG.	NEG.
Influenza 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.

Virus	Soj	Testirani titar	SARS-CoV-2	Grip A	Grip B	RSV
	A/Indiana/02/2020	NP (NA) ^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 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.
	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 (NA) ^e	NEG.	POZ	NEG.	NEG.
	A/kokoš/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	< 1 pg/μl	NEG.	POZ	NEG.	NEG.

Virus	Soj	Testirani titar	SARS-CoV-2	Gripa A	Gripa B	RSV
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
	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)

Analiza *in silico* za moguće unakrsne reakcije sa svim organizmima navedenim u Tablica 8 provedena je pojedinačnim mapiranjem početnica i sonde za SARS-CoV-2 u testu Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus na sekvence preuzete iz baze podataka GISAID. Početnice i sonde E nisu specifične za SARS-CoV-2 i otkrivat će ljudski i šišmišji SARS-koronavirus. Na temelju *in silico* analize, ne očekuje se potencijalna nenamjerna unakrsna reaktivnost s drugim organizmima navedenima u Tablica 8.

Tablica 8. Mikroorganizmi analizirani u *in silico* analizi za ciljani uzorak virusa SARS-CoV-2

Mikroorganizmi iz iste genetske obitelji	Organizmi visokog prioriteta
Ljudski koronavirus 229E	Adenovirus (npr. C1 Ad. 71)
Ljudski koronavirus OC43	Ljudski metapneumovirus (hMPV)
Ljudski koronavirus HKU1	Virusi parainfluence 1 – 4
Ljudski 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>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<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)

Mikroorganizmi iz iste genetske obitelji	Organizmi visokog prioriteta
	<i>Staphylococcus aureus</i>

Uz *in silico* analizu početnica i sonde za SARS-CoV-2 za unakrsnu reaktivnost, analitička specifičnost testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus procijenjena je laboratorijskim testiranjem panela od 48 mikroorganizama koji se sastojao od 4 ljudska koronavirusa, 1 koronavirusa MERS i 43 uobičajena respiratorna patogena ili patogena koji se potencijalno susreću u nazofarinksu. Panel je testiran u različitim skupovima mikroorganizama; ako je skup dao pozitivan rezultat, tada bi svaki član skupa bio testiran pojedinačno. Svaki skup je testiran u tri ponovljena uzorka. Uzorak se smatrao negativnim ako su sva tri ponovljena testa bila negativna. Bakterijski sojevi i sojevi kvasca testirani su u koncentracijama od $\geq 1 \times 10^6$ CFU/mL s izuzetkom bakterije *Chlamydia pneumoniae* koja je testirana pri $1,2 \times 10^6$ IFU/mL i bakterije *Lactobacillus reuteri* koja je testirana pri 5×10^7 kopija/mL genomske DNK. Virusi su testirani u koncentracijama $\geq 1 \times 10^5$ 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	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Pozitivna kontrola	NP	POZ.	POZ.	POZ.	POZ.
Ljudski koronavirus NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
MERS-koronavirus	1,17e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudski koronavirus 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudski koronavirus OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudski koronavirus HKU1	1,23e6 kopija/mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Adenovirus tipa 1	4,07e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Adenovirus tipa 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.
Ljudski metapneumovirus	4,07e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudska parainfluenca tipa 1	1,0e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudska parainfluenca tipa 2	1,2e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudska parainfluenca tipa 3	1,2e5 TCID ₅₀ /mL	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.
Ljudska parainfluenca tipa 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 tipa 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.

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

19.5 Mikroba 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 *Haemophilus 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 ciljni 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 Kompetitivna interferencija

Kompetitivna interferencija Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uzrokovana koinfekcijama procijenjena je testiranjem izrađenih uzoraka pojedinačnih sojeva virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B ili RSV-a pri 3X LoD-a u prisutnosti različitih ciljnih sojeva pri višoj koncentraciji u simuliranoj pozadinskoj matrici. Koncentracija pri 3X LoD-a iznosila je 414 kopija/mL za virus SARS-CoV-2 (inaktivirani USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀/mL za virus Influenza A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀/mL za virus Influenza 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. Kompetitivni sojevi procijenjeni su na 10⁴ ili više jedinica titra (kopije/mL, TCID₅₀/mL, CEID₅₀/mL ili PFU/mL). Odgovarajuća koncentracija RNK (kopije/mL) za sojeve gripe i RSV-a određena je metodom kapljice digitalne lančane reakcije polimeraze (ddPCR). 3 ponovljena uzorka testirana su za svaki ciljni soj i svaku kombinaciju konkurentnih sojeva. Virus u visokoj koncentraciji ne pokazuje kompetitivne inhibicijske učinke ako 3 od 3 ponovljena testa za ciljni soj daju pozitivne rezultate. Ako rezultati ponovljenih testova nisu bili pozitivni u 3 od 3 slučaja, koncentracija kompetitivnog virusa smanjena je deseterostruko sve dok nije uočena interferencija. U nastavku je sažetak rezultata:

Tablica 10. Sažetak ispitivanja kompetitivne interferencije s gripom A u visokoj koncentraciji

Testirani virusi pri 3X LoD-a	Interferirajući virus	Točni rezultati (n/3)			
		pri 1,7e8 kopija/mL RNK	pri 1,7e7 kopija/mL RNK	pri 1,7e6 kopija/mL RNK	pri 1,7e5 kopija/mL RNK
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 kompetitivne interferencije s gripom B u visokoj koncentraciji

Testirani virusi pri 3X LoD-a	Interferirajući virus	Točni rezultati (n/3) pri 1,4e5 kopija/mL RNK
Gripa A	Gripa B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tablica 12. Sažetak ispitivanja o kompetitivnoj interferenciji s RSV A u visokoj koncentraciji

Testirani virusi pri 3X LoD-a	Interferirajući virus	Točni rezultati (n/3) pri 4,6e6 kopija/mL RNK
Gripa A	RSV A	3/3
Gripa B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tablica 13. Sažetak ispitivanja kompetitivne interferencije s RSV B u visokoj koncentraciji

Testirani virusi pri 3X LoD-a	Interferirajući virus	Točni rezultat (n/3) pri 1,9e5 kopija/mL RNK
Gripa A	RSV B	3/3
Gripa B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tablica 14. Sažetak ispitivanja o kompetitivnoj interferenciji s virusom SARS-CoV-2 u visokoj koncentraciji

Testirani virusi pri 3X LoD-a	Interferirajući virus	Točni rezultati (n/3)	
		pri 1e6 kopija/mL RNK	pri 1e5 kopija/mL RNK
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 virus Influenza A/Idaho/07/2018 u koncentracijama iznad 1,7e5 kopija/mL RNK inhibirao otkrivanje gripe B pri 3X LoD-a, a u koncentracijama iznad 1,7e6 kopija/mL RNK inhibirao otkrivanje RSV-a A pri 3X LoD-a (Tablica 10). Osim toga, SARS-CoV-2 u koncentracijama iznad 1e5 kopija/mL RNK inhibirao je otkrivanje gripe B pri 3X LoD-a (Tablica 14). Nisu uočene druge kompetitivne interferencije za potencijalne koinfekcije testirane u ispitivanju pri testiranim koncentracijama.

19.7 Potencijalno interferirajuće tvari

Tvari koje bi mogle biti prisutne u nazofarinksu (ili unesene tijekom prikupljanja uzoraka i rukovanja njima) i potencijalno ometati precizno otkrivanje virusa SARS-CoV-2, gripe A, gripe B i RSV-a ocijenjene su izravnim testiranjem pomoću testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Potencijalno interferirajuće tvari u nosnom prolazu i nazofarinksu mogu uključivati, ali nisu ograničene na: krv, nosne izlučevine ili sluz te lijekove za nos i grlo koji se upotrebljavaju za ublažavanje kongestije, suhoće nosa, iritacije ili simptoma astme i alergije, kao i antibiotike i antivirusne lijekove. Pozitivni i negativni uzorci pripremljeni su u simuliranoj matrici brisa nazofarinksa (NPS) / brisa nosa (NS). Negativni uzorci (N = 8) testirani su u prisutnosti svake tvari kako bi se utvrdio učinak na učinkovitost kontrole obrade uzoraka (SPC). Pozitivni uzorci (N = 8) testirani su po tvari s virusima dodanim pri 3X LoD-a određenog za svaki soj. Pozitivni uzorci testirani pomoću testa Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus uključivali su jedan soj virusa SARS-CoV-2, influence A H1N1, influence A H3N2 i influence B te dva soja virusa RSV-a (RSV A i RSV B). Kontrole su bile uzorci s virusima ubačenima pri 3X LoD-a u simuliranoj matrici NPS/NS koja ne sadrži potencijalno interferirajuće tvari. Procijenjene tvari s aktivnim sastojcima navedene su u Tablica 15.

Tablica 15. Testirane potencijalno interferirajuće tvari

ID tvari	Tvar/klasa	Tvar / aktivni sastojak
Salbutamol sulfat	Beta-adrenergički bronhodilatator	Salbutamol sulfat (5 mg/ml)
Afrin	Sprej za nos	Oksimetazolin, 0,05 %
Univerzalni transportni medij BD	Transportni mediji	Univerzalni transportni medij BD
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Transportni mediji	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
Krv	Krv	Krv (ljudska)
Sprej za nos s flutikazon propionatom	Nosni kortikosteroid	Flutikazon propionat
Mentol	Pastile za grlo, oralni anestetik i analgetik	Benzokain, mentol
Mucin	Mucin	Pročišćeni protein mucina (submandibularna žlijezda goveda ili svinja)
Mupirocin	Antibiotik, mast za nos	Mupirocin (20 mg/g = 2 %)
PHNY	Kapi za nos	Fenilefrin, 1 %

ID tvari	Tvar/klasa	Tvar / aktivni sastojak
Fiziološka otopina	Sprej za nos s fiziološkom otopinom	Natrijev klorid (0,65 %)
Remel M4RT	Transportni mediji	Remel M4RT
Remel M5	Transportni mediji	Remel M5
Tamiflu	Antivirusni lijekovi	Zanamivir
Tobramicin	Antibakterijski, sistemski	Tobramicin
Zicam	Gel za nos	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum, sumpor (0,05 %)
Cink	Dodatak cinka	Cink glukonat

Rezultati ispitivanja (Tablica 16) pokazuju da je za većinu slučajeva 8 od 8 ponovljenih testova pokazalo pozitivne rezultate za svaku kombinaciju testiranih virusa i tvari te nisu uočene interferencije. Kada je Zicam inicijalno testiran u koncentraciji od 15 % w/v, uočene su smetnje u otkrivanju virusa gripe B i RSV-a A. Međutim, kada je Zicam testiran u koncentraciji od 7,5 % w/v, nisu uočene interferencije.

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

Tvar	Testirana koncentracija	Broj točnih rezultata / broj testiranih uzoraka					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	Influenza A/ Hong Kong/ /45/2019 (H3N2)	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Kontrolna simulirana matrica NPS/ NS (Bez tvari)	100 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15 % (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Salbutamol sulfat	0,83 mg/mL	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Univerzalni transportni medij BD	NP	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 Swab M	NP	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Sprej za nos s flutikazon propionatom	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	NP	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	NP	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Tvar	Testirana koncentracija	Broj točnih rezultata / broj testiranih uzoraka					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	Influenza A/ Hong Kong/ /45/2019 (H3N2)	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
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 Primjenom Zicama u koncentraciji od 15 % (w/v) uočena je statistički značajna razlika između kontrolne srednje vrijednosti Ct i testne srednje vrijednosti Ct. Testiranje je ponovljeno primjenom Zicama u koncentraciji od 7,5 % i nije uočena klinički značajna razlika između kontrolne srednje vrijednosti Ct za gripu B i testne srednje vrijednosti Ct za gripu B.
- ^b Primjenom Zicama u koncentraciji od 15 % uočena je statistički značajna razlika između kontrolne srednje vrijednosti Ct i testne srednje vrijednosti Ct. Testiranje je ponovljeno primjenom Zicama u koncentraciji od 7,5 % i nije uočena statistički značajna razlika između kontrolne srednje vrijednosti Ct za RSV A i testne srednje vrijednosti Ct 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 visoko 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) usađenih 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 influence A/Idaho/07/2018, influence 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	Centar 1			Centar 2			Centar 3			% ukupnog slaganja [95 %-tni CI]
	Op 1	Op 2	Centar	Op 1	Op 2	Centar	Op 1	Op 2	Centar	
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. Centri za kontrolu i prevenciju bolesti. <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 [Uloga laboratorija u dijagnostici gripe tijekom sezonskih epidemija i potencijalnih pandemija]. *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 [Primjena fluorogenog PCR testa za tipizaciju i podtipizaciju virusa influence u respiratornim uzorcima]. *J Clin Micro.* 2000;38:1552–1558.
5. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses-types.html>. 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., i Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant [Nedavni trendovi u imunoprofilaksi RSV-a: kliničke implikacije za dojenčad]. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63–S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., i Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era [Influenza u eri bolesti COVID-19]. *Jama*, 324(13), 1342–1343.
9. Centri za kontrolu i prevenciju bolesti. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories [Biološka sigurnost u mikrobiološkim i biomedicinskim laboratorijima] (proučite posljednje izdanje). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
10. Institut za kliničke i laboratorijske standarde. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections [Zaštita laboratorijskih radnika od infekcija stečenih na radnom mjestu]; odobrene smjernice. Dokument M29 (proučite posljednje izdanje).
11. UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Popisa oznaka obavijesti, Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ te o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2007.
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances [Standardi zaštite i zdravlja na radnom mjestu, komunikacija o opasnostima, otrovne i opasne tvari] (26. ožujka 2012.) (29 C.F.R., dio 1910, poddio Z).

21 Lokacija 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

22 Tehnička pomoć

Prije nego što se obratite Tehničkoj podršci društva 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

Tehnička podrška u Sjedinjenim Državama

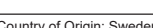
Telefon: + 1 888 838 3222 E-pošta: techsupport@cepheid.com

Tehnička podrška u Francuskoj

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/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
	Ovlašteni predstavnik u Europskoj zajednici
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik
	Zemlja porijekla: Švedska

Simbol	Značenje
Country of Origin: USA	Zemlja porijekla: Sjedinjene Američke Države



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



24 Povijest revizija

Opis promjena: 302-7085, od Rev. E do Rev. F

Odjeljak	Opis promjene
6	Pojašnjeno je životinjsko podrijetlo stabilizatora proteina koji se upotrebljava u proizvodu.
16	Pojašnjeni rezultati označeni kao INVALID (NEVAŽEĆE). Revidirano za test s oznakom CE za pozitivni virusni cilj u slučaju sumnje na koinfekciju s više ciljeva.
17.1	Pojašnjeni rezultati označeni kao INVALID (NEVAŽEĆE). Dodana je preporuka.
18	Dodani potencijalni okidač za rezultate označene kao INVALID (NEVAŽEĆE).
20	Ažurirane reference.
21	Uklonjeno sjedište u EU-u.
23	Dodani su simboli zemlje podrijetla. Ažurirani simboli (prema EN ISO 15223-1:2021) i adresa ovlaštenog predstavnika u Europskoj zajednici.