

GeneXpert.  
Powered By CEPHEID INNOVATION

# Xpert<sup>®</sup> Norovirus

**REF** GXNOV-CE-10

Upute za upotrebu

**IVD** CE



*In vitro* dijagnostički medicinski proizvod

301-2440-HR, Rev. H  
ožujak 2023.

**Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima**

Cepheid<sup>®</sup>, logotip Cepheid, GeneXpert<sup>®</sup> i Xpert<sup>®</sup> 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.

© 2014. – 2021. Cepheid.

Pogledajte Odjeljak 24, Povijest revizija, za detaljan opis promjena.

# Xpert<sup>®</sup> Norovirus

---

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

## 1 Zaštićeni naziv

Xpert<sup>®</sup> Norovirus

## 2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Xpert Norovirus

## 3 Namjena

Test Cepheid Xpert<sup>®</sup> Norovirus, koji se provodi na sustavima instrumenta GeneXpert<sup>®</sup>, kvalitativni je *in vitro* dijagnostički test za identifikaciju i diferencijaciju RNK genoskupine I i genoskupine II norovirusa iz neobrađenih ili nekonzerviranih neformiranih uzoraka stolice prikupljenih od pojedinaca sa simptomima akutnog gastroenteritisa. Test upotrebljava automatiziranu lančanu reakciju polimerazom reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu (RT-PCR) za otkrivanje RNK u norovirusu. Test Xpert Norovirus namijenjen je kao pomoć u dijagnozi infekcija norovirusom kad se upotrebljava zajedno s kliničkom procjenom, laboratorijskim nalazima i epidemiološkim informacijama. Test ujedno pomaže u otkrivanju i identifikaciji infekcija norovirusom u kontekstu epidemija.

## 4 Sažetak i objašnjenje

Norovirusi su jednolančane RNK, virusi bez ovojnice roda *Norovirus*, porodice *Caliciviridae*, koji uzrokuju akutni gastroenteritis kod ljudi i drugih sisavaca. Prototip norovirusa prvi je put identificiran kao uzročnik epidemije gastroenteritisa u Norwalku, državi Ohio 1968. godine.<sup>1</sup> Procjenjuje se da bi norovirus mogao biti uzročnik više od 23 milijuna slučajeva gastroenteritisa u Sjedinjenim Državama svake godine, što predstavlja otprilike 60 % svih slučajeva akutnog gastroenteritisa.<sup>2</sup> Norovirusi se mogu razvrstati u pet različitih genoskupina, među kojima genoskupina I (GI) i genoskupina II (GII) uzrokuju većinu infekcija kod ljudi.

Norovirusi su glavni svjetski uzročnik gastroenteritisa. Pogađaju sve dobne skupine i često su prisutni u epidemijama u društvenim ustanovama, kao što su domovi za starije, bolnice, vrtići, zatvori i brodovi za kružna putovanja.<sup>3–6</sup> Simptomi infekcije norovirusom obično su proljev, povraćanje, grčevi u želucu, mučnina i vrućica. Bolest je obično samoograničavajuća, a znakovi i simptomi mogu potrajati nekoliko dana. Kod djece, starijih i imunokompromitiranih osoba bolest može biti opasna po život zbog dehidracije. Uobičajeni nazivi koji se povezuju s gastroenteritisom izazvanim norovirusom su zimska bolest s povraćanjem, želučana viroza, akutni nebakterijski gastroenteritis i virusni gastroenteritis. Norovirus se može uzgojiti samo u vrlo specijaliziranim sustavima kulture stanica.<sup>7</sup> Elektronska mikroskopija može se koristiti za izravnu vizualizaciju norovirusa u uzorcima stolice, no ima lošu osjetljivost.<sup>8</sup>

Komercijalno dostupni enzimski imunotestovi dokazali su se korisnima u situacijama epidemije norovirusa. No zbog niske osjetljivosti testa komercijalno dostupni enzimski imunotestovi korisni su samo kad je prevalencija infekcije norovirusom visoka. Nadalje, važeće smjernice Centara za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuju da se svi negativni rezultati enzimskih imunotestova potvrde molekularnim metodama.<sup>8</sup> Poznato je da trenutačno dostupni enzimski imunotestovi imaju nisku osjetljivost (36 – 80 %) u usporedbi s RT-PCR metodama te nisku ili dobru specifičnost (47 – 100 %), ovisno o okruženju testiranja.<sup>9–15</sup> U Europi i Japanu, gdje postoje komercijalno dostupni molekularni testovi, za testiranje su potrebni vrhunski obučeni molekularni tehnolozi, a testovi su konstruirani tako da se testiranje mora provesti u serijama, što rezultira prijavom kašnjenja. Prema važećim smjernicama Centara za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuje se da pružatelji zdravstvene skrbi razmisle o razvoju i usvajanju pravila u ustanovama kako bi omogućili kliničku i virološku

potvrdu slučajeva kod kojih postoji sumnja na simptomatsku infekciju norovirusom uz provedbu brzih kontrolnih mjera radi smanjenja razmjera potencijalne epidemije norovirusa.<sup>16</sup> Test Xpert Norovirus predstavlja brz i precizan molekularni test na zahtjev kako bi se omogućila potvrda i pokrenule brze mjere za kontrolu norovirusa, bez obzira na stopu prevalencije.

## 5 Načelo postupka

Test je automatiziran i upotrebljava lančanu reakciju polimerazom reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu (RT-PCR) za otkrivanje specifičnih sekvenci virusnog gena koje se povezuju s genoskupinom I i genoskupinom II norovirusa. Uzorci stolice prikupljaju se od pojedinaca sa simptomima akutnog gastroenteritisa i prevoze se u laboratorij u čistom spremniku. Štapić se umeće u uzorak stolice, a zatim se postavlja u epruvetu koja sadrži reagens za uzorak. Nakon kratkog miješanja u vrtložnoj miješalici eluirani uzorak prenosi se u komoru za uzorak na jednokratno uložku s tekućinom (uložak GeneXpert). Uložak GeneXpert postavlja se na platformu sustava instrumenta GeneXpert koja provodi automatiziranu obradu uzorka i reakciju RT-PCR u stvarnom vremenu radi otkrivanja i diferencijacije genoskupine I i genoskupine II norovirusa.

Sustavi instrumenta GeneXpert automatiziraju i integriraju pripremu uzorka, ekstrakciju i amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljnih sekvenci u jednostavnim ili složenim uzorcima pomoću testova lančane reakcije polimerazom reverzne transkriptaze (RT-PCR) i lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu. Sustavi se sastoje od instrumenta, osobnog računala i unaprijed instaliranog softvera za pokretanje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške GeneXpert koji primaju RT-PCR i PCR reagense i provode postupke RT-PCR i PCR. Budući da su ulošci autonomni, križna kontaminacija između uzoraka svedena je na minimum. Potpuni opis sustava potražite u odgovarajućem *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* i/ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity*.

Test Xpert Norovirus uključuje reagense za otkrivanje sekvenci nukleinske kiseline za genoskupinu I i genoskupinu II norovirusa iz neobrađenih ili nekonzerviranih neformiranih uzoraka stolice prikupljenih od pojedinaca sa simptomima akutnog gastroenteritisa. Kontrola obrade uzoraka (SPC) i kontrola za provjeru sonde (PCC) također su uključene u uložak. SPC je prisutan radi kontrole odgovarajuće obrade ciljnih virusa i nadzora prisutnosti potencijalnih inhibitora u reakciji PCR. PCC provjerava rehidraciju suhog reagensa, napunjenost epruvete za PCR u uložku, cjelovitost sonde i stabilnost boje.

## 6 Reagensi i instrumenti

### 6.1 Isporučeni materijali

Komplet testa Xpert Norovirus (kataloški br. GXNOV-CE-10) sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka ili uzoraka kontrole kvalitete. Komplet sadrži sljedeće:

<b>Uloške testa Xpert Norovirus s integriranim reakcijskim epruvetama</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuglicu 1, kuglicu 2 i kuglicu 3 (osušene zamrzavanjem)</li> <li>• Reagens za eluiranje</li> <li>• Reagens za ispiranje</li> <li>• Reagens za povezivanje (gvanidinij-tiocijanat)</li> </ul>	1 svakog po uložku 1,5 ml po uložku 1,0 ml po uložku 2,7 ml po uložku
<b>Reagens za uzorak (gvanidinij-tiocijanat)</b>	<b>10 x 2,0 ml po bočici</b>
<b>CD</b>	<b>1 po kompletu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datoteku definicije analize (ADF)</li> <li>• Upute za uvoz ADF-a u softver</li> <li>• Upute za upotrebu (upute)</li> </ul>	

**Bilješka** Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) ili [www.cepheidinternational.com](http://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 spremnike i reagense testa Xpert Norovirus na temperaturi od 2 – 8 °C.
- Nemojte upotrebljavati reagense ili uloške kojima je istekao rok valjanosti.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti testiranje.
- Upotrijebite uložak u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca.

## 8 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- Sustav GeneXpert Dx ili GeneXpert Infinity (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): Instrument GeneXpert, računalo sa zakonom zaštićenim softverom GeneXpert verzije 4.3 ili novije, ručni čitač crtičnih kodova i korisnički priručnik.
- Pisač: obratite se prodajnom predstavniku društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.
- Vrtložna miješalica
- Jednokratne prijenosne pipete
- Jednokratni suhi štapić s vrhom od umjetne svile (SDPS-120) ili ekvivalentan štapić od umjetne svile za prijenos uzorka stolice iz spremnika za uzorak u bočicu s reagensom za uzorak
- Čisti spremnik za uzorke bez konzervansa

## 9 Dostupni materijali koji nisu isporučeni

- ZeptoMetrix NATtrol™ bujon rotavirusa (kataloški br. NATROTA-6MC) kao vanjska negativna kontrola.
- ZeptoMetrix NATtrol™ bujon norovirusa GI i NATtrol™ bujon norovirusa GII (kataloški br. NATNOVI-6MC i NATNOVII-6MC) kao vanjske pozitivne kontrole.

## 10 Upozorenja i mjere opreza

### 10.1 Općenito

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Sa svim biološkim uzorcima, uključujući iskorištene uloške i reagense, 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 bolesti<sup>19</sup> i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde u SAD-u.<sup>20</sup>
- 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, za što su potrebni posebni nacionalni ili regionalni postupci za odlaganje. Ako nacionalni 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). Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa posavjetujte se s osobljem za upravljanje otpadom u svojoj ustanovi.

### 10.2 Uzorak


- Održavajte ispravne uvjete skladištenja tijekom prijevoza uzorka radi osiguranja cjelovitosti uzorka (pogledajte Odjeljak 12. Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka). Nije procijenjena stabilnost uzorka u nekim drugim uvjetima transporta osim onih preporučenih.
- Ispravno prikupljanje uzorka, skladištenje i transport od ključne su važnosti za ispravne rezultate.

### 10.3 Test/reagens

- Nemojte zamjenjivati reagense testa Xpert Norovirus drugim reagensima.
- Ne otvarajte poklopac uloška testa Xpert Norovirus dok niste spremni dodati uzorak.

- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon vađenja iz kompleta ili koji ste protresli nakon otvaranja poklopca uloška. Ako protresete uložak nakon otvaranja poklopca uloška ili vam ispadne, možete dobiti lažne ili neodređene rezultate.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uloška ili na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Nemojte upotrebljavati uložak ako djeluje mokro ili ako vam se čini da je brtva na poklopcu potrgana.
- Reagens za uzorak proziran je, bezbojna tekućina. Nemojte upotrebljavati reagens za uzorak ako je mutan ili ako je promijenio boju.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Svaki se uložak testa za jednokratnu upotrebu Xpert Norovirus upotrebljava za obradu jednog testa. Nemojte višekratno upotrebljavati upotrijebljene uloške.
- Potrebno je slijediti dobru laboratorijsku praksu i mijenjati rukavice između rukovanja svakim uzorkom bolesnika kako bi se izbjegla kontaminacija uzoraka ili reagensa. Redovito čistite radnu površinu/prostore 10 %-tnim izbjeljivačem, a zatim ponovno prebrišite površinu 70 %-tnim etanolom ili izopropilnim alkoholom prije i nakon obrade uzoraka testom Xpert Norovirus.
- Uzorci mogu sadržavati visoke razine organizama. Pobrinite se da spremnici s uzorkom ne dodiruju jedan drugoga. Promijenite rukavice ako dođu u izravan dodir s uzorkom i nakon obrade svakog uzorka kako biste izbjegli kontaminaciju drugih uzoraka.

## 11 Kemijske opasnosti<sup>19,20</sup>

- Piktogram opasnosti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija Ujedinjenih naroda (UN GHS) 
- Oznaka opasnosti: UPOZORENJE
- **Oznake upozorenja prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija (GHS) UN-a:**
  - Štetno ako se proguta.
  - Uzrokuje blago nadraživanje kože.
  - Uzrokuje nadražaj očiju.
- Oznake obavijesti prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označivanja kemikalija (GHS) UN-a:
  - **Prevenција**
    - Nakon rukovanja proizvodom temeljito oprati.
  - **Reakcija**
    - Ako se ne osjećate dobro, nazovite CENTAR ZA TROVANJA ili liječnika.
    - Ako dođe do nadraživanja kože: potražite 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 liječničku pomoć.
  - **Skladištenje/odlaganje**
    - Odložite sadržaj i/ili spremnik u otpad u skladu s lokalnim, regionalnim, nacionalnim i/ili međunarodnim propisima.

## 12 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

1. Prikupite neobrađen ili nekonzerviran neformiran uzorak stolice u čist spremnik bez konzervansa. Slijedite smjernice svoje ustanove za prikupljanje uzoraka za testiranje norovirusa.
2. Označite spremnik s uzorkom stolice bolesnikovim imenom i ID oznakom uzorka te ga pošaljite u laboratorij.
3. Čuvajte uzorak na temperaturi od 2 – 8 °C. Uzorak je stabilan do dva dana ako se čuva na temperaturi od 2 – 8 °C.

## 13 Postupak

### 13.1 Priprema uloška

**Bilješka** Pokrenite test u roku od 30 minuta nakon dodavanja reagensa za uzorak u uložak.

Da biste dodali uzorak u uložak:

1. izvadite uložak i bočicu s reagensom za uzorak iz kompleta.
2. Uronite štapić u neobrađen ili nekonzerviran neformiran uzorak stolice. Pogledajte Sliku 1 za ispravnu količinu uzorka koja će se upotrijebiti za test Xpert Norovirus.

Omotajte sterilnu gazu oko vrha štapića i grla boce kako biste rizik od kontaminacije sveli na najmanju moguću mjeru.

**Bilješka** Nemojte obložiti cijeli vrh štapića s vlaknima stolicom. Proučite Sliku 1. Previše stolice može rezultirati pogreškama ili nevažecim rezultatima.



Slika 1. Prikupljanje uzorka na štapić

3. Nakon skidanja čepa s bočice s reagensom za uzorak umetnite štapić s uzorkom stolice u bočicu koja sadrži reagens za uzorak.
4. Držite štapić za držak uz rub bočice. Podignite štapić nekoliko milimetara od dna bočice i savijte držak preko ruba bočice da biste ga slomili, ostavljajući štapić dovoljno kratkim kako bi mogao ući u bočicu te kako bi se čep mogao dobro zatvoriti.
5. Zatvorite čep bočice s reagensom za uzorak i promiješajte u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini deset sekundi.
6. Otvorite poklopac uloška. Pomoću čiste prijenosne pipete (nije isporučena) prenesite čitav sadržaj reagensa za uzorak u komoru za uzorak uloška testa Xpert Norovirus. Proučite Sliku 2.
7. Zatvorite poklopac uloška i pokrenite test u roku od 30 minuta.



Slika 2. Uložak testa Xpert Norovirus (pogled odozgo)

## 13.2 Pokretanje testa

**Bilješka** Prije pokretanja testa pobrinite se da je datoteka definicije testa za test Xpert Norovirus uvezena u softver. Ovaj odsječak navodi osnovne korake pokretanja testa. Detaljne upute potražite u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

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

1. Uključite instrument GeneXpert:
  - a) Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Dx, prvo uključite instrument, a zatim uključite računalo. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu softvera GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.
  - ili
  - b) Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite ga. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu softvera Xpertise na radnoj površini sustava Windows®.
2. Prijavite se u GeneXpert tumači rezultate softver svojim korisničkim imenom i lozinkom.
3. U prozoru sustava GeneXpert kliknite **Izradi test (Create test)** (GeneXpert Dx) ili kliknite **Nalozi (Orders) i Izdaj nalog za test (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Otvorit će se prozor Izradi test (Create Test).
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 rezultatima 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 testa Xpert Norovirus. Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: Odaberi test (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uloška (Cartridge SN) i Rok valjanosti (Expiration Date).

**Bilješka** Ako se crtični kod na ulošku Xpert Norovirus ne može očitati, tada ponovite test s novim uloškom prateći postupak u odjeljku Postupak ponovnog testiranja.

7. Kliknite **Pokreni test (Start Test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (GeneXpert Infinity). U dijaloškom okviru koji se pojavi upišite svoju lozinku.
8. Za sustav GeneXpert Infinity stavite uložak na pokretnu traku. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti u spremnik za otpad.
- ili
- Za instrument GeneXpert Dx:
  - a) Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
  - b) Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se isključuje.
  - c) Prije nego što otvorite vrata modula i izvadite uložak, pričekajte da sustav otključa vrata.
  - d) Iskorištene uloške treba odložiti u odgovarajuće spremnike za otpad od uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove.

## 14 Prikaz i ispis rezultata

Ovaj odsječak navodi osnovne korake za prikaz i ispis rezultata. Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity*.

1. Za prikaz rezultata kliknite ikonu **Prikaz rezultata (View Results)**.
2. Nakon završetka testa kliknite gumb **Izvešće (Report)** u prozoru Prikaz rezultata (View Results) za prikaz i/ili izradu PDF datoteke s izvješćem.



## 15 Kontrola kvalitete

### 15.1 Ugrađene kontrole kvalitete

Svaki test uključuje kontrolu obrade uzoraka (SPC) i kontrolu za provjeru sonde (PCC).

- **Kontrola obrade uzoraka (SPC):** osigurava ispravnu obradu uzorka. SPC sadrži Armored RNA® koji je uključen u svaki uložak radi potvrde odgovarajuće obrade uzorka. SPC potvrđuje da je došlo do oslobađanja RNK iz virusa ako je organizam prisutan te potvrđuje da je obrada uzorka odgovarajuća. Uz to, ova kontrola otkriva inhibiciju reakcija RT-PCR i PCR koje se povezuju s uzorkom. 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 za provjeru sonde (PCC):** prije početka reakcije PCR-a, sustav GeneXpert Dx ili GeneXpert Infinity mjeri fluorescentni signal iz sonde (SPC, QC1 i QC2, jedan za svaku od dviju kuglica reagensa) s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. Provjera sonde zadovoljava ako ispunjava dodijeljene kriterije za prihvaćanje.

### 15.2 Vanjske kontrole

- Vanjske kontrole: ZeptoMetrix NATtrol bujon rotavirusa (kataloški broj NATROTA-6MC) kao vanjska negativna kontrola i ZeptoMetrix NATtrol bujon norovirusa GI te NATtrol bujon norovirusa GII (kataloški broj NATNOVI-6MC i NATNOVII-6MC) kao vanjske pozitivne kontrole mogu se upotrebljavati u skladu s lokalnim, državnim i saveznim organizacijama za akreditaciju, prema potrebi.

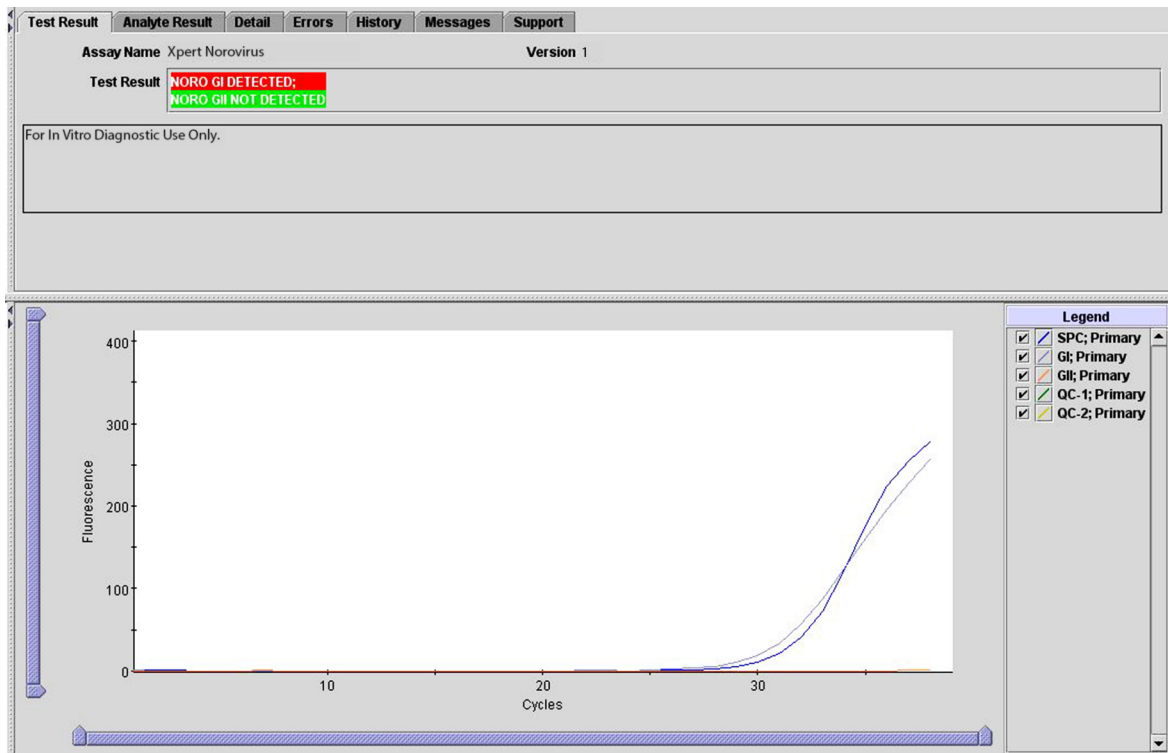
## 16 Tumačenje rezultata

Sustav instrumenta GeneXpert tumači rezultate temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju u prozoru Prikaz rezultata (View Results). Mogući rezultati prikazani su u Tablica 1.

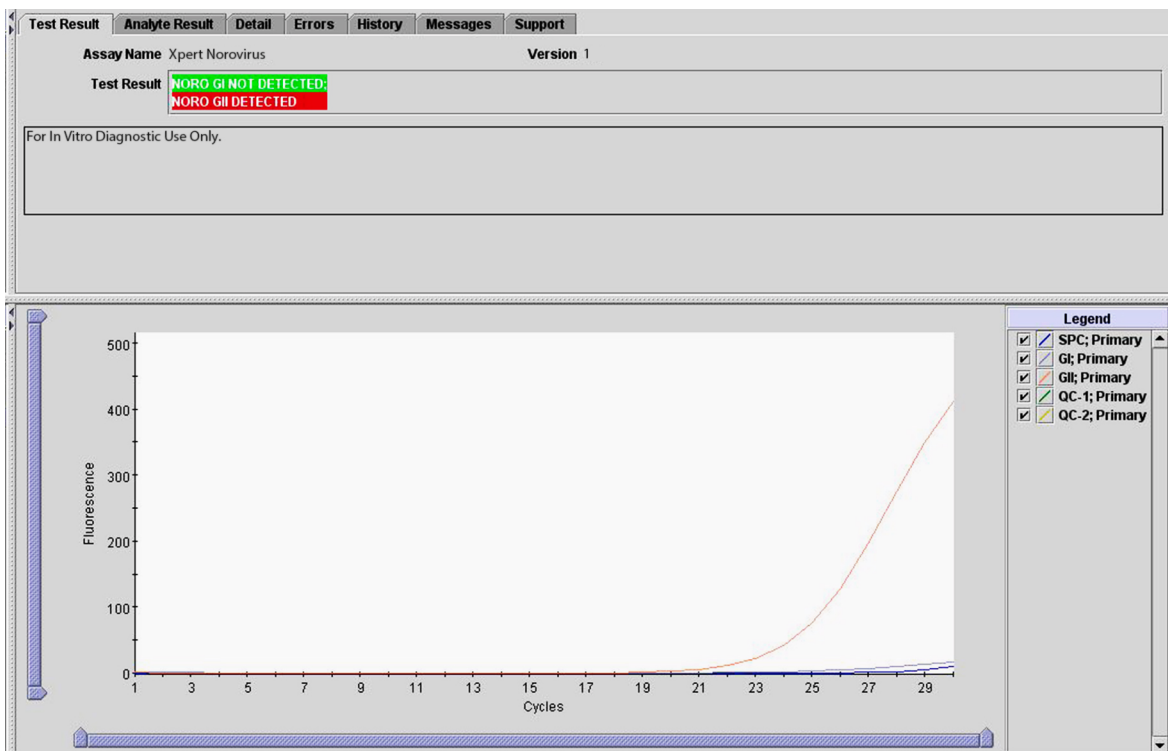
Tablica 1. Rezultati i tumačenje testa Xpert Norovirus

Rezultat	Tumačenje
<b>NORO GI OTKRIVEN (DETECTED), NORO GII NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)</b> Proučite Slika 3.	Otkrivena je sekvenca RNK-a genoskupine I (GI) norovirusa. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljna sekvenca za RNK genoskupine I (GI) norovirusa ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku unutar postavke praga.</li> <li>• SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za norovirus može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>NORO GI NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED), NORO GII OTKRIVEN (DETECTED)</b> Proučite Slika 4.	Otkrivena je sekvenca za RNK genoskupine II (GII) norovirusa. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljna sekvenca za RNK genoskupine II (GII) norovirusa ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad postavke praga.</li> <li>• SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za norovirus može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<b>NORO GI OTKRIVEN (DETECTED), NORO GII OTKRIVEN (DETECTED)</b> Proučite Slika 5.	Otkrivena je sekvenca za RNK genoskupine I (GI) norovirusa i otkrivena je sekvenca za RNK genoskupine II (GII) norovirusa. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljna sekvenca za RNK genoskupine I (GI) norovirusa ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku unutar postavke praga.</li> <li>• Ciljna sekvenca za RNK genoskupine II (GII) norovirusa ima Ct unutar valjanog raspona i krajnju točku iznad postavke praga.</li> <li>• SPC — NP (NA) (nije primjenjivo); SPC se zanemaruje jer ciljana amplifikacija za norovirus može biti konkurentna toj kontroli.</li> <li>• PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>

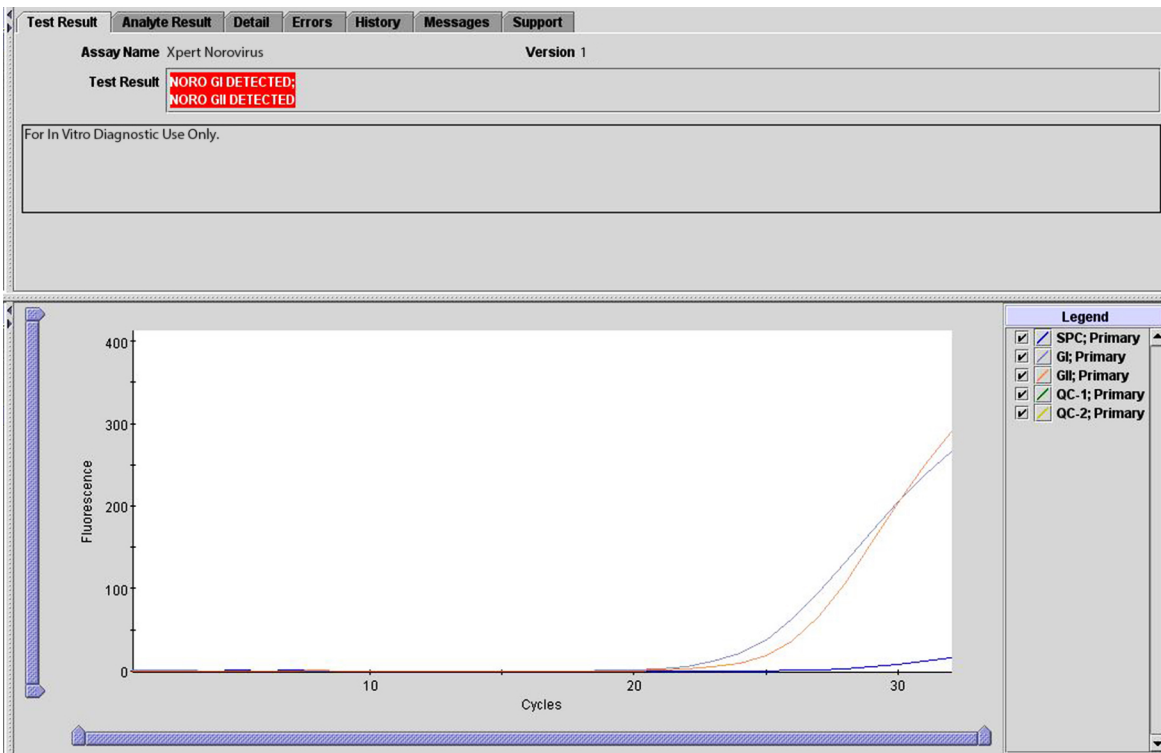
Rezultat	Tumačenje
<p><b>NORO GI NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED), NORO GII NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)</b></p> <p>Proučite Slika 6.</p>	<p>Ciljne sekvence za RNK norovirusa nisu otkrivene.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciljne sekvence za RNK norovirusa nisu otkrivene.</li> <li>• SPC — ZADOVOLJAVA (PASS); SPC ima Ct unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga krajnje točke.</li> <li>• PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<p><b>NEVAŽEĆI (INVALID)</b></p> <p>Proučite Slika 7.</p>	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnih sekvenci za RNK norovirusa. Ponovite test prema uputama u Odjeljak 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norovirus GI – NEVAŽEĆI (INVALID)</li> <li>• Norovirus GII – NEVAŽEĆI (INVALID)</li> <li>• SPC – NEUSPJEŠAN (FAIL); Ct za SPC nije unutar valjanog raspona, a krajnja točka je ispod postavke praga.</li> <li>• PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.</li> </ul>
<p><b>POGREŠKA (ERROR)</b></p>	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnih sekvenci za RNK norovirusa. Ponovite test prema uputama u Odjeljak 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norovirus GI – POGREŠKA (ERROR)</li> <li>• Norovirus GII – POGREŠKA (ERROR)</li> <li>• PCC – NEUSPJEŠAN* (FAIL); svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio.</li> </ul> <p>* Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon.</p>
<p><b>NEMA REZULTATA (NO RESULT)</b></p>	<p>Ne može se utvrditi prisutnost ili odsutnost ciljnih sekvenci za RNK norovirusa. Ponovite test prema uputama u Odjeljak 17.2. Poruka <b>NEMA REZULTATA (NO RESULT)</b> označava da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Norovirus GI – NEMA REZULTATA (NO RESULT)</li> <li>• Norovirus GII – NEMA REZULTATA (NO RESULT)</li> <li>• PCC – NP (nije primjenjivo) (NA (not applicable)).</li> </ul>



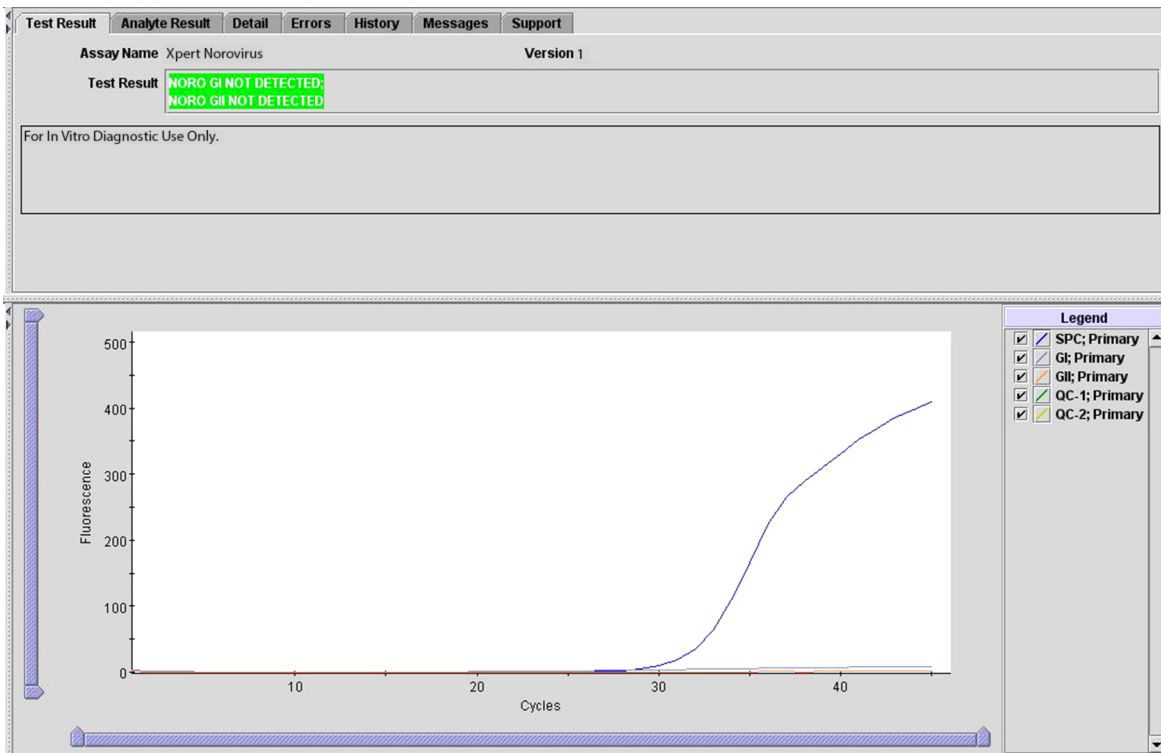
Slika 3. Norovirus GI otkriven (Detected); Norovirus GII nije otkriven (Not Detected)



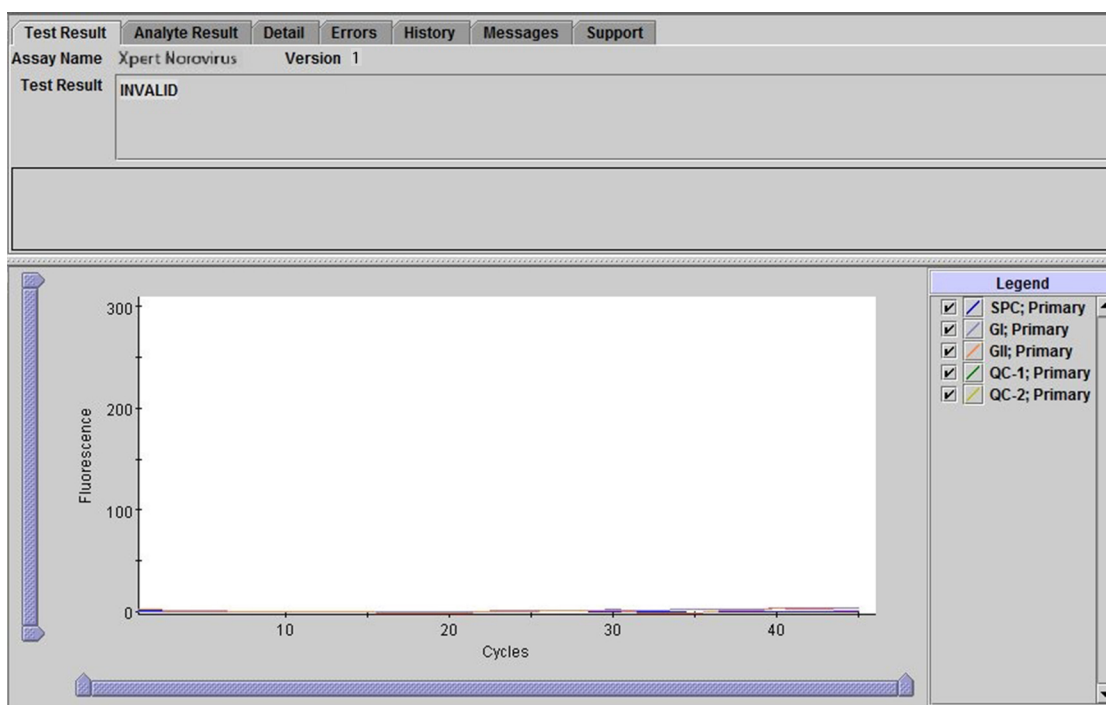
Slika 4. Norovirus GI nije otkriven (Not Detected); Norovirus GII otkriven (Detected)



Slika 5. Norovirus GI otkriven (Detected); Norovirus GII otkriven (Detected)



Slika 6. Norovirus GI nije otkriven (Not Detected); Norovirus GII nije otkriven (Not Detected)



Slika 7. NEVAŽEĆI (INVALID)

## 17 Ponovno testiranje

### 17.1 Razlozi za ponavljanje testa

U slučaju javljanja nekih od rezultata testa navedenih u nastavku ponovite test prema uputama u Odjeljak 17.2. Postupak ponovnog testiranja.

- Rezultat **NEVAŽEĆE (INVALID)** označava da 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 ili premašivanje ograničenja maksimalnog tlaka.
- Poruka **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** označava da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja.

### 17.2 Postupak ponovnog testiranja

Za ponovno testiranje uzoraka s rezultatom **NEVAŽEĆI (INVALID)**, **POGREŠKA (ERROR)** ili **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** upotrijebite novi uložak (nemojte ponovno upotrebljavati uložak) i novu bočicu s reagensom za uzorak.

1. Izvadite uložak i bočicu s reagensom za uzorak iz kompleta testa Xpert Norovirus.
2. Nakon skidanja čepa s bočice s reagensom za uzorak nakratko uronite štapić u neformiran uzorak stolice. Pogledajte Slika 8 za ispravnu količinu uzorka koja će se upotrijebiti za test Xpert Norovirus.

#### Bilješka

Omotajte sterilnu gazu oko vrha štapića i grla boce kako biste rizik od kontaminacije sveli na najmanju moguću mjeru. Nemojte obložiti cijeli vrh štapića s vlaknima stolicom. Proučite Slika 8. Previše stolice može rezultirati pogreškama ili nevažecim rezultatima.



Slika 8. Prikupljanje uzorka na štapić

3. Nakon skidanja čepa s bočice s reagensom za uzorak umetnite štapić s uzorkom stolice u bočicu koja sadrži reagens za uzorak.
4. Držite štapić za držak uz rub bočice. Podignite štapić nekoliko milimetara od dna bočice i gurnite držak preko ruba bočice da biste ga slomili. Pobrinite se da je štapić dovoljno kratak kako bi se čep mogao čvrsto zatvoriti.
5. Zatvorite čep bočice s reagensom za uzorak i promiješajte u vrtložnoj miješalici na velikoj brzini deset sekundi.
6. Otvorite poklopac uloška. Pomoću čiste prijenosne pipete (nije isporučena) prenesite čitav sadržaj reagensa za uzorak u komoru za uzorak uloška testa Xpert Norovirus. Proučite Slika 2.
7. Zatvorite poklopac uloška i pokrenite test u roku od 30 minuta.

## 18 Ograničenja

- Samo za in vitro dijagnostičku upotrebu.
- Učink testu Xpert Norovirus potvrđen je s pomoću procedura isporučenih samo u ovoj uputi.
- Izmjene ovih procedura mogu izmijeniti učinak testa. Rezultate testa Xpert Norovirus treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja, rukovanja ili skladištenja uzorka, miješanja uzoraka ili zbog toga što je broj organizama u uzorku ispod granice otkrivanja testa. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati uputa iz ovog pakiranja.
- Kod neobrađenih ili nekonzerviranih neformiranih uzoraka stolice interferencija testa može se uočiti u prisutnosti barijeva sulfata ( $\geq 1\%$  w/w) i benzalkonijeva klorida u svim testiranim koncentracijama (1 % w/v, 0,2 %, w/v i 0,04 % w/v).
- Mutacije ili polimorfizmi u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu utjecati na otkrivanje novih ili nepoznatih varijanti norovirusa te dovesti do lažno negativnog rezultata.
- U slučaju miješanih infekcija norovirusom GI i GII u kojima titar jedne genoskupine ima viši titar od druge genoskupine, genoskupina s višim titrom od dviju infekcija prijavit će se kao otkrivena (detected); genoskupina s nižim titrom možda će se prijaviti kao nije otkrivena (not detected).

## 19 Očekivane vrijednosti

U kliničko ispitivanje testa Xpert Norovirus uključeno je ukupno 914 prospektivno prikupljenih svježih, neobrađenih ili nekonzerviranih neformiranih uzoraka stolice iz sedam ispitivačkih centara. Broj i postotak slučajeva pozitivnih na norovirus GI i norovirus GII, izračunat prema dobnoj skupini, predstavljen je u Tablica 2.

Tablica 2. Uočena prevalencija virusa GI i GII prema dobnoj skupini

Dob (godine)	Br. pozitivnih rezultata za GI	% uočene prevalencije za GI	Br. pozitivnih rezultata za GII	% uočene prevalencije za GII
0 – 1	0/8	0	0/8	0
>1 – 5	1/6	16,7	0/6	0
>5 – 12	0/10	0	1/10	10,0
>12 – 21	0/29	0	3/29	10,3
>21 – 65	9/520	1,7	35/520	6,7

Dob (godine)	Br. pozitivnih rezultata za GI	% uočene prevalencije za GI	Br. pozitivnih rezultata za GII	% uočene prevalencije za GII
>65	6/341	1,8	35/341	10,3
Ukupno	16/914	1,8	74/914	8,1

## 20 Karakteristike učinkovitosti

### 20.1 Klinička učinkovitost

Karakteristike učinkovitosti testa Xpert Norovirus procijenjene su u sedam ustanova u SAD-u i EU. Uzorci u ispitivanju sastojali su se od neobrađenih ili nekonzerviranih neformiranih uzoraka stolice od ispitanika sa simptomima akutnog gastroenteritisa. Klinička učinkovitost testa Xpert Norovirus uspoređena je s metodom kompozitnog referentnog testa provedenog u Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC; Atlanta, GA, SAD).

Testom Xpert Norovirus i kompozitnim referentnim testom ukupno 1403 uzorka testirana su na norovirus GI. Od 1403 uzorka, 914 su bili svježi, prikupljeni prospektivno, a 489 su bili smrznuti, arhivirani uzorci. Testom Xpert Norovirus i kompozitnim referentnim testom ukupno 1401 uzorak testiran je na norovirus GII. Od 1401 uzorka, 914 su bili svježi, prikupljeni prospektivno, a 487 su bili smrznuti, arhivirani uzorci.

Na svježim, prospektivno prikupljenim uzorcima test Xpert Norovirus pokazao je 100 %-tni PPA i 99,6 %-tni NPA za otkrivanje norovirusa GI, u odnosu na kompozitni referentni test (Tablica 3). Test Xpert Norovirus pokazao je 98,5 %-tni PPA i 98,8 %-tni NPA za otkrivanje norovirusa GII (Tablica 4).

Na zamrznutim, arhiviranim uzorcima test Xpert Norovirus pokazao je 98,1 %-tni PPA i 94,6 %-tni NPA za otkrivanje norovirusa GI, u odnosu na kompozitni referentni test (Tablica 5). Test Xpert Norovirus pokazao je 100 %-tni PPA i 96,8 %-tni NPA za otkrivanje norovirusa GII (Tablica 6).

**Tablica 3. Učinkovitost testa Xpert Norovirus za GI u odnosu na kompozitni referentni test – svježi uzorci**

		Kompozitni referentni test		
		POZ	NEG	Ukupno
Xpert Norovirus	POZ	12	4	16
	NEG	0	898	898
	Ukupno	12	902	914
PPA % (95 %-tni CI)		100 % (95 %-tni CI: 73,5–100)		
NPA % (95 %-tni CI)		99,6 % (95 %-tni CI: 98,9–99,9)		

**Tablica 4. Učinkovitost testa Xpert Norovirus za GII u usporedbi s kompozitnim referentnim testom – svježi uzorci**

		Kompozitni referentni test		
		POZ	NEG	Ukupno
Xpert Norovirus	POZ	64	10	74
	NEG	1	839	840
	Ukupno	65	849	914
PPA % (95 %-tni CI)		98,5 % (95 %-tni CI: 91,7–100)		
NPA % (95 %-tni CI)		98,8 % (95 %-tni CI: 97,8–99,4)		

**Tablica 5. Učinkovitost testa Xpert Norovirus za GI u usporedbi s kompozitnim referentnim testom – smrznuti uzorci**

		Kompozitni referentni test		
		POZ	NEG	Ukupno
Xpert Norovirus	POZ	101	21	122
	NEG	2	365	367
	Ukupno	103	386	489
		PPA % (95 %-tni CI)	98,1 % (95 %-tni CI: 93,2–99,8)	
		NPA % (95 %-tni CI)	94,6 % (95 %-tni CI: 91,8–96,6)	

**Tablica 6. Učinkovitost testa Xpert Norovirus za GII u usporedbi s kompozitnim referentnim testom – smrznuti uzorci**

		Kompozitni referentni test		
		POZ	NEG	Ukupno
Xpert Norovirus	POZ	109	12	121
	NEG	0	366	366
	Ukupno	109	378	487
		PPA % (95 %-tni CI)	100 % (95 %-tni CI: 96,7–100)	
		NPA % (95 %-tni CI)	96,8 % (95 %-tni CI: 94,5–98,3)	

## 21 Analitička učinkovitost

### 21.1 Analitička osjetljivost (Granica otkrivanja)

Ispitivanje granice otkrivanja (LoD) provedeno je da bi se procijenila analitička osjetljivost testa Xpert Norovirus na pozitivne kliničke uzorke stolice koji sadrže norovirus GI.3 ili norovirus GII.4 razrijeđen u skupnu negativnu matricu stolice. LoD se definira kao najniža koncentracija (kopija/ml) po uzorku koja se može reproducibilno razlikovati od negativnih uzoraka sa 95 %-tnom pouzdanosti. Najmanje 23 ponavljanja procijenjeno je u sedam koncentracija na norovirus GI.3 i norovirus GII.4, a granice otkrivanja procijenjene su analizom probit. Procijenjeni LoD-ovi potvrđeni su testiranjem najmanje 20 ponovljenih uzoraka s virusom razrijeđenim u procijenjene koncentracije LoD-a.

Procjene točke LoD i potvrđen LoD za svaku testiranu genoskupinu sažeti su u Tablica 7.

**Tablica 7. Granica otkrivanja za test Xpert Norovirus**

Norovirus Genoskupina/soj	Granica otkrivanja (95 %-tni CI)
GI.3	$5,7 \times 10^5$ (kopija/ml) ( $4,64 \times 10^5$ – $6,67 \times 10^5$ )
GII.4	$3,0 \times 10^5$ (kopija/ml) ( $1,25 \times 10^5$ – $1,78 \times 10^5$ )

### 21.2 Analitička specifičnost (križna reaktivnost)

Analitička specifičnost testa Xpert Norovirus procijenjena je testiranjem panela od 68 organizama, koji se sastojao od 54 bakterije, 1 gljivice, 9 virusa i 4 parazita koji predstavljaju uobičajene patogene gastroenteritisa ili one koji se mogu pronaći u stolici. Najmanje tri ponavljanja svih bakterijskih i gljivičnih sojeva testirana su u koncentracijama  $\geq 10^6$  CFU/ml. Najmanje tri ponavljanja svih virusa testirana su u koncentracijama od  $\geq 10^5$  TCID50/ml uz iznimku dvaju virusa dobivenih iz kliničkih uzoraka s nepoznatim koncentracijama. Najmanje tri ponavljanja svih parazita testirano je u koncentracijama



od  $\geq 10^6$  kopija/ml. Svi testirani organizmi ispravno su prijavljeni kao **NORO GI NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)**; **NORO GII NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)** testom Xpert Norovirus. Analitička specifičnost iznosila je 100 %. Rezultati su prikazani u Tablica 8.

**Tablica 8. Analitička specifičnost testa Xpert Norovirus**

Organizam	Identifikacijska oznaka soja	Koncentracija
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CCUG 3477	$>3,0 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Anaerococcus prevotii</i> <sup>a</sup>	ATCC 9321	$6,7 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Bacterioides fragilis</i> <sup>a</sup>	ATCC 25285	$1,4 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC 43478	$1,8 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560	$1,3 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Campylobacter lari</i>	ATCC 35221	$3,4 \times 10^7$ CFU/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	$1,5 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i> <sup>a</sup>	ATCC 9689	$2,2 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Clostridium sordelli</i> <sup>a</sup>	DSMZ 2141	$2,0 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Eggerthella lenta</i>	ATCC 43055	$>3,0 \times 10^7$ CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 70021	$1,0 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	ATCC 25788	$1,0 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	$5,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	$8,2 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	$4,5 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichiacoli O157:H7</i>	ATCC 43888	$8,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli O26:H11</i>	CDC 033014	$7,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli O45:H2</i>	CDC 003039	$3,3 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli O103:H11</i>	CDC 063008	$5,4 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli O11</i>	CDC 201114	$6,9 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia coli O121</i>	CDC 023211	$1,4 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Escherichia coli O145</i>	CDC 993311	$7,1 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	$1,5 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i> <sup>a</sup>	ATCC 31647	$9,6 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 1784	$1,5 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 70063	$1,2 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	ATCC 25258	$4,0 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 3358	$1,2 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	$1,8 \times 10^8$ CFU/ml
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	$1,3 \times 10^9$ CFU/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <sup>a</sup>	CCUG 7835	$1,5 \times 10^9$ CFU/ml

Organizam	Identifikacijska oznaka soja	Koncentracija
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 51903	3,1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Prevotella oralis</i> <sup>a</sup>	ATCC 33269	1,2 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	1,1 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 49132	1,8 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	1,8 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	1,3 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	6,3 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	ATCC 13525	>3,0 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Pseudomonas putida</i>	ATCC 49128	5,5 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Salmonella agona</i>	ATCC 51957	1,2 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Salmonella bongori</i>	ATCC 43975	1,7 x 10 <sup>9</sup> CFU/ml
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 13314	9,2 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43862	3,8 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 12022	8,1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 25931	>3,0 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	8,8 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	>3,0 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	ATCC 12386	9,6 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	7,2 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,5 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Vibrio cholerae</i> <sup>b</sup>	CCUG 9118	5,2 x 10 <sup>9</sup> kopija/ ml
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	3,8 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	7,1 x 10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Adenovirus</i>	Tip 31	3,6 x 10 <sup>5</sup> TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Tip 40	2,8 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml
<i>Adenovirus</i>	Tip 41	4,6 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml
<i>Astrovirus</i> <sup>c</sup>	--	Nije primjenjivo <sup>d</sup>
<i>Coxsackievirus</i>	Tip B5	1,4 x 10 <sup>5</sup> TCID50/ml
<i>Ehovirus</i>	11	3,3 x 10 <sup>9</sup> TCID50/ml
<i>Parehovirus</i>	Tip 6	1,9 x 10 <sup>7</sup> TCID50/ml
<i>Rotavirus</i>	Tip Wa	1,0 x 10 <sup>6</sup> TCID50/ml
<i>Sapovirus</i> <sup>c</sup>	--	Nije primjenjivo <sup>e</sup>
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	>3,0 x 10 <sup>7</sup> CFU/ml
<i>Blastocystis hominis</i> <sup>b</sup>	BT1	1,0 x 10 <sup>9</sup> kopija/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> <sup>b</sup>	Iowa	6,1 x 10 <sup>9</sup> kopija/ml

Organizam	Identifikacijska oznaka soja	Koncentracija
<i>Giardia lamblia</i> <sup>b</sup>	Portland-1	3,05 x 10 <sup>9</sup> kopija/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>b</sup>	ATCC 30459D	4,9 x 10 <sup>6</sup> kopija/ml

<sup>a</sup> Strogo anaerobne bakterije.

<sup>b</sup> Testiran kao genomski DNK.

<sup>c</sup> Klinički uzorak.

<sup>d</sup> Koncentracija nije poznata za kliničke uzorke Astrovirusa koji su dobiveni iz KUL-a; Ct vrijednosti prema testu KUL bile su u rasponu od 12 – 27.

<sup>e</sup> Koncentracija nije poznata za kliničke uzorke Sapovirusa koji su dobiveni iz KUL-a; Ct vrijednosti prema testu KUL bile su u rasponu od 19 – 23.

### 21.3 Analitička reaktivnost (uključivost)

Analitička reaktivnosti testa Xpert Norovirus procijenjena je u odnosu na trideset i jedan genotip koji predstavlja obje genoskupine norovirusa (GI i GII). Trideset i jedan soj norovirusa procijenjen u ovom ispitivanju ispitan je u blizini koncentracije LoD-a u testu (Tablica 9). Za svaki je soj testirano tri ponavljanja.

**Tablica 9. Rezultati analitičke reaktivnosti testa Xpert Norovirus**

Soj norovirus	Procijenjena koncentracija (kopija/ml) <sup>a</sup>	Rezultat	
		GI	GII
GI.1	9,0 x 10 <sup>6</sup>	POZ	NEG
GI.2	3,7 x 10 <sup>8</sup>	POZ	NEG
GI.3	1,4 x 10 <sup>6</sup>	POZ	NEG
GI.4	1,0 x 10 <sup>5</sup>	POZ	NEG
GI.5 <sup>b</sup>	2,5 x 10 <sup>5</sup>	POZ	NEG
GI.6 <sup>b</sup>	2,5 x 10 <sup>5</sup>	POZ	NEG
GI.7 <sup>b</sup>	2,5 x 10 <sup>5</sup>	POZ	NEG
GI.8	3,7 x 10 <sup>5</sup>	POZ	NEG
GI.14	3,0 x 10 <sup>6</sup>	POZ	NEG
GII.1	3,6 x 10 <sup>6</sup>	NEG	POZ
GII.2	1,1 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.3 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ
GII.4 (2006a)	1,2 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.4 (2006b)	2,4 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.4 (2008)	4,3 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.4 (2010)	9,6 x 10 <sup>4</sup>	NEG	POZ
GII.4 (2012) Sydney	1,2 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.5 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ

Soj norovirus	Procijenjena koncentracija (kopija/ml) <sup>a</sup>	Rezultat	
		GI	GII
GII.6 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ
GII.7	8,0 x 10 <sup>4</sup>	NEG	POZ
GII.8 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ
GII.9 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ
GII.10 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ
GII.11	2,6 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.12	5,7 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.13	6,9 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.14	1,5 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.15	1,7 x 10 <sup>5</sup>	NEG	POZ
GII.16 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ
GII.17 <sup>b</sup>	1,3 x 10 <sup>3</sup>	NEG	POZ

<sup>a</sup> Procijenjena koncentracija ili titar naveden je na temelju Ct vrijednosti (zbog poteškoća s uzgojem čestica norovirusa nije moguće navesti točnu koncentraciju). Ct vrijednost svakog kliničkog uzorka u ispitivanju uključivosti ekstrapoliran je na titar dobiven iz ispitivanja LoD-a za dobro-okarakterizirane uzorke GI i GII pomoću standardne krivulje na CDC-u.

<sup>b</sup> Transkripcije ogojene RNK korištene su za te sojeve, klinički uzorci nisu bili dostupni u vrijeme testiranja.

## 21.4 Ispitivanje ometajućih tvari

Potencijalno ometajuće tvari koje mogu biti prisutne u stolici procijenjene su izravno u odnosu na učinkovitost testa Xpert Norovirus. Potencijalno ometajuće tvari uključivale su hemoglobin, mucin, kolesterol, trigliceride i punu krv, plus dodatne endogene i egzogene tvari navedene u Tablica 10.

Negativni uzorci testirani su u osam ponavljanja sa svakom tvari u negativnoj matrici stolice kako bi se utvrdio učinak na učinkovitost kontrole obrade uzorka (SPC). Pozitivni uzorci testirani su u osam ponavljanja po tvari s po jednim kliničkim izolatom norovirusa GI i norovirusa GII u blizini LoD-a.

Svi rezultati uspoređeni su s pozitivnim i negativnim kontrolama pripremljenima u negativnoj matrici stolice. Svi valjani pozitivni i negativni kontrolni uzorci ispravno su prijavljeni pomoću testa Xpert Norovirus.

Inhibicija testa Xpert Norovirus uočena je u prisutnosti benzalkonijeva klorida (1 % w/v, 0,2 % w/v i 0,04 % w/v). Lažno negativni rezultati testa prijavljeni su za norovirus GII cilj uz (1 % w/v) benzakonijeva klorida. U prisutnosti barijeva sulfata (5 % w/w) uočen je statistički značajan inhibicijski učinak na norovirus GII Ct u pozitivnim uzorcima u odnosu na kontrolu (p-vrijednost <0,05). Nije uočen statistički značajan učinak na norovirus GII Ct u odnosu na kontrolu u prisutnosti barijeva sulfata (1% w/w).

Za sve ostale potencijalno ometajuće tvari nije utvrđeno da su inhibicijske te za te tvari nisu prijavljeni lažno negativni rezultati.

**Tablica 10. Potencijalno ometajuće tvari u testu Xpert Norovirus**

Endogene tvari		
Tvar	Opis/aktivni sastojak	Testirana koncentracija
Kolesterol	Fekalna mast/kolesterol	5 % w/v
Hemoglobin	Ljudski hemoglobin	12,5 % w/v
Mucin	pročišćeni protein mucin	5 % w/v

Endogene tvari		
Stearinska kiselina/ palmitinska kiselina (1:1)	Masne kiseline/stearinska kiselina, palmitinska kiselina	5 % w/v
Triglicerid	Fekalna mast/ mješavina triglicerida	5 % w/v
Puna krv	Puna ljudska krv	10 % v/v
Egzogene tvari		
Tvar	Opis/aktivni sastojak	Testirana koncentracija
Acetaminofen	Acetaminofen	5 % w/v
Amoksisilin	Antibiotik/amoksisilin	5 % w/v
Ampicilin	Ampicilin natrijeva sol	152 µmol/l
Aspartam	Aspartam	5 % w/v
Barijev sulfat	Kontrastno sredstvo/barijev sulfat	5 % w/w, 1% w/w
Benzalkonijev klorid komercijalni alkohol	Antiseptičke maramice/ Benzalkonijev klorid u etanolu	1 %, 0,2 %, 0,04 % w/v
Bizmutov subsalicilat	Bizmut (III) subsalicilat (aktivni sastojak u pepto-bismolu)	1 % w/v
CaCO <sub>3</sub>	Kalcijev karbonat	5 % w/v
Hidrokortizon	Hidrokortizon	50 % w/v
Ibuprofen	Ibuprofen	5 % w/v
Imodium	Loperamid HCl	5 % v/v
Kaopectate	Atapulgit	5 mg/ml
Metronidazol	Metronidazol	5 % w/v
Mikostatin	Nistatin	50 % w/w
Naproxen	Naproxen natrij	2,2 µmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) <sub>2</sub> , Al(OH) <sub>3</sub> MgCO <sub>3</sub>	5 % w/v
Polimiksin B sulfat cink-bacitracin	Polisporin/Polimiksin B sulfat i cink-bacitracin	50 % w/v
Pursenid	Sena glikozidi	5 % w/v
Rexall mineralno ulje laksativ	Mineralno ulje	50 % v/v

## 21.5 Ispitivanje prenosivosti kontaminacije

Ispitivanje je provedeno da bi se dokazalo da jednokratni, autonomni ulošci GeneXpert sprečavaju prenosivost kontaminacije u pokretanju testova negativnih uzoraka nakon vrlo visoko pozitivnih uzoraka u istom modulu GeneXpert. Ispitivanje se sastojalo od negativnih uzoraka obrađenih u istom modulu GeneXpert, nakon čega je odmah slijedio visoko pozitivan uzorak virusa norovirus GII. Ova shema testiranja ponovljena je 21 put na dva modula GeneXpert za ukupno 42 pokretanja testova za 20 pozitivnih i 22 negativna uzorka. Svih 19 pozitivnih uzoraka ispravno su prijavljeni kao **NORO GI NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)**; **NORO GII OTKRIVEN (DETECTED)**, a jedan je pozitivan uzorak prijavljen kao **POGREŠKA (ERROR)**. Sva 22 negativna uzorka ispravno su prijavljena kao **NORO GI NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)**; **NORO GII NIJE OTKRIVEN (NOT DETECTED)**.

## 22 Reproducibilnost

Dva različita korisnika testirala su panel od sedam uzoraka s različitim koncentracijama norovirusa GI i norovirusa GII dvaput u pet različitim dana, na svakoj od tri lokacije (7 uzoraka x 2 puta/dan x 5 dana x 2 korisnika x 3 lokacije). Jedna serija uložaka testa Xpert Norovirus upotrijebljena je na svakoj od tri lokacije testiranja. Test Xpert Norovirus proveden je u skladu s postupkom testiranja za test Xpert Norovirus. Rezultati su sažeti u Tablica 11.

**Tablica 11. Sažetak rezultata reproducibilnosti**

Identifikacijska oznaka uzorka	Lokacija 1	Lokacija 2	Lokacija 3	Ukupno
Neg.	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
GI – visoko neg.	30,0 % (6/20)	15,0 % (3/20)	30,0 % (6/20)	25,0 % (15/60)
GI – nisko poz.	100 % (20/20)	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	93,3 % (56/60)
GI – umj. poz.	100 % (19/19)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (59/59) <sup>a</sup>
GII – visoko neg.	25,0 % (5/20)	30,0 % (6/20)	35,0 % (7/20)	30,0 % (18/60)
GII – nisko poz.	100 % (20/20)	95,0 % (19/20)	90,0 % (18/20)	95,0 % (57/60)
GII – umj. poz.	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	98,3% (59/60)

<sup>a</sup> Jedan uzorak 2x neodređen

Reproducibilnost testa Xpert Norovirus procijenjena je i prema fluorescentnom signalu izraženom u Ct vrijednostima za svaki uočeni cilj. Prosječno, standardno odstupanje (SD) i koeficijent varijacije (CV) među lokacijama, među danima i među korisnicima za svakog člana panela predstavljeni su u Tablica 12.

Tablica 12. Sažetak podataka o reproducibilnosti

Uzorak	Kanal testa (analit)	N <sup>a</sup>	Prosječni Ct	Među lokacijama		Među danima		Među korisnicima		Među testovima		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Neg.	SPC	60	31,9	0,17	0,5	0,06	0,2	0,06	0,2	0,26	0,8	0,32	1,0
GI – visoko neg.	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI – nisko poz.	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI – umj. poz. <sup>b</sup>	GI	57	34,7	0,09	0,2	0,07	0,2	0	0	0,41	1,2	1,01	1,2
GII – visoko neg.	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII – nisko poz.	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII – umj. poz. <sup>b</sup>	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

<sup>a</sup> Rezultati s Ct vrijednostima koje nisu nula od 60

<sup>b</sup> n=3 netipične vrijednosti uzorka (2 GI umj. poz. i 1 GII umj. poz.) koji su predstavljali više od 5 standardnih odstupanja od prosjeka smatrani su netipičnim vrijednostima i uklonjeni su iz analize.

## 23 Preciznost sustava instrumenta

Provedeno je interno ispitivanje preciznosti kako bi se usporedila učinkovitost sustava instrumenta GeneXpert Dx i GeneXpert Infinity. Dva korisnika testirala su panel od 7 uzoraka s različitim koncentracijama norovirusa GI i norovirusa GII u 12 različitim dana. Svaki je korisnik proveo četiri pokretanja testa za uzorke svakog panela na dan na svakom od dvaju sustava instrumenta (7 uzoraka x 4 puta/dan x 12 dana x 2 korisnika x 2 sustava instrumenta). Za ispitivanje su upotrijebljene tri serije uložaka testa Xpert Norovirus. Test Xpert Norovirus proveden je u skladu s postupkom testa Xpert Norovirus. Rezultati su sažeti u Tablica 13.

Tablica 13. Sažetak rezultata preciznosti sustava instrumenta (Dx u odnosu na Infinity)

Uzorak	GeneXpert Dx			Infinity			% ukupnog slaganja prema uzorku
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
Neg.	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (192/192)
GI – visoko neg.	14,6 % (7/48)	10,4 % (5/48)	12,5 % (12/96)	14,6 % (7/48)	25,0 % (12/48)	19,8 % (19/96)	16,2 % (31/192)
GI – nisko poz.	100 % (48/48)	97,9 % (47/48)	99,0 % (95/96)	97,9 % (47/48)	97,9 % (47/48)	97,9 % (94/96)	98,4 % (189/192)
GI – umj. poz.	100 % <sup>a</sup> (47/47)	100 % (48/48)	100 % (95/95)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (191/191)
GII – visoko neg.	25,0 % (12/48)	29,2 % (14/48)	27,1 % (26/96)	29,2 % (14/48)	31,3 % (15/48)	30,2 % (29/96)	28,7 % (55/192)
GII – nisko poz.	89,6 % (43/48)	89,6 % (43/48)	89,6 % (86/96)	83,3 % (40/48)	95,7 % (44/46)	87,5 % (84/96)	88,5 % (170/192)

Uzorak	GeneXpert Dx			Infinity			% ukupnog slaganja prema uzorku
	Op 1	Op 2	Inst	Op 1	Op 2	Inst	
GII – umj. poz.	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % <sup>b</sup> (47/47)	100 % (95/95)	100 % (191/191)

<sup>a</sup> Jedan uzorak umj. poz. na GI nije testiran.

<sup>b</sup> Jedan uzorak umj. poz. na GII je neodređen i nije ponovno testiran.

Preciznost testa Xpert Norovirus procijenjena je i prema fluorescentnom signalu izraženom u Ct vrijednostima za svaki uočeni cilj. Prosječno, standardno odstupanje (SD) i koeficijent varijacije (CV) među instrumentima, među serijama, među danima, među korisnicima i među testovima za svakog člana panela predstavljeni su u Tablica 14.

**Tablica 14. Sažetak podataka o preciznosti**

Uzorak	Kanal testa (analit)	N <sup>a</sup>	Prosječni Ct	Među instrumentima		Među serijama		Među danima		Među korisnicima		Među testovima		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Neg.	SPC	192	31,8	0	0	0,44	1,4	0	0	0,08	0,2	0,39	1,2	0,59	1,9
GI – visoko neg.	GI	188	38,6	0,19	0,5	0,25	0,7	0,18	0,5	0	0	1,40	3,6	1,45	3,8
GI – nisko poz.	GI	192	37,1	0,39	1,1	0,26	0,7	0,19	0,5	0	0	0,95	2,6	1,08	2,9
GI – umj. poz.	GI	191	34,0	0	0	0,36	1,1	0,04	0,1	0,08	0,2	0,38	1,1	0,53	1,6
GII – visoko neg.	GII	178	38,7	0,16	0,4	0	0	0,29	0,7	0	0	2,03	5,3	2,06	5,3
GII – nisko poz.	GII	187	37,6	0,10	0,2	0	0	0	0	0,45	1,2	1,65	4,4	1,71	4,6
GII – umj. poz.	GII	191	34,3	0	0	0,09	0,2	0	0	0,17	0,5	0,42	1,2	0,46	1,3

<sup>a</sup> Rezultati s Ct vrijednostima koje nisu nula od 192.

## 24 Reference

- Kapikian AZ, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972;10(5):1075-1081.
- Mead PS, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):607-625.
- Kaplan JE, et al. An outbreak of acute nonbacterial gastroenteritis in a nursing home: demonstration of person-to-person transmission by temporal clustering of cases. *Am J Epidemiol* 1982; 116(6):940-948.
- Johnston CP, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial Norovirus outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5):534-540.
- Corwin AL, et al. Shipboard impact of a probable Norwalk virus outbreak from coastal Japan. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(6):898-903.
- Leshem E, et al. Effects and Clinical Significance of GII.4 Sydney Norovirus, United States, 2012-2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(8):1231-1238.
- Straub TM, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Inf Dis.* 2007; 13(3): 396-403.
- CDC. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2011; 60(No. RR-3):1-15.
- Okitsu-Negishi S, et al. Detection of norovirus antigens from recombinant virus-like particles and stool samples by a commercial norovirus enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol* 2006;44(10):3784-3786.
- Burton-MacLeod JA, et al. Evaluation and comparison of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for detection of antigenically diverse human noroviruses in stool samples. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2587-2595.



11. Dimitriadis A, et al. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(9):615-618.
12. Richards AF, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003;26(1):109-115.
13. Morillo SG, et al. Norovirus 3rd generation kit: an improvement for rapid diagnosis of sporadic gastroenteritis cases and valuable for outbreak detection. *J Virol Methods* 2011;173(1):13-16.
14. Wilhelmi de Cal I, et al. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for the detection of norovirus in faecal samples from hospitalised children with sporadic acute gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(3):341-343.
15. Costantini V, et al. Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2770-2778.
16. MacCannell T, et al. Guideline for the prevention and control of Norovirus Gastroenteritis outbreaks in healthcare settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(10):939-969.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (proučite posljednje izdanje, dostupno na <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>).
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (proučite posljednje izdanje, dostupno na <http://shopping.netsuite.com/clsi>). CLSI, Wayne, PA.
19. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
20. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

## 25 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

## 26 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

Korisnici trebaju prijaviti ozbiljne štetne događaje povezane s testom Xpert TV društvu Cepheid i nadležnom tijelu države članice u kojoj je došlo do ozbiljnog štetnog događaja.

### Informacije za kontakt

#### Sjedinjene Države

Telefon: + 1 888 838 3222

E-pošta: [techsupport@cepheid.com](mailto:techsupport@cepheid.com)










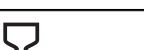







#### Francuska

Telefon: + 33 563 825 319

E-pošta: [support@cepheideurope.com](mailto:support@cepheideurope.com)

Podaci o kontaktu za sve urede tvrtke Cepheid za tehničku podršku dostupni su na našoj internetskoj stranici: [www.cepheid.com/en/CustomerSupport](http://www.cepheid.com/en/CustomerSupport).

## 27 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<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
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Upozorenje
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik



Cepheid AB  
Röntgenvägen 5  
SE-171 54 Solna  
Švedska



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



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



## 28 Povijest revizija

Odjeljak	Opis promjene
Tablica simbola	Dodan predstavnik za Švicarsku i simboli uvoznika te definicije u tablici simbola. Dodan predstavnik za Švicarsku i informacije o uvozniku s adresom u Švicarskoj.
Povijest revizija	Ažurirana tablica Povijest revizija.