

Xpert[®] Norovirus

REF GXNOV-CE-10

Упатство за употреба

IVD CE

Заштитен знак, патенти и изјави за авторски права

Serheid[®], логото на Serheid, GeneXpert[®] и Xpert[®] се заштитни знаци на Serheid, регистрирани во САД и други земји.

Сите други заштитни знаци се сопственост на нивните соодветни сопственици.

КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД МУ ПРЕНЕСУВА НА КУПУВАЧОТ НЕПРЕНОСЛИВО ПРАВО ДА ГО КОРИСТИ ВО СОГЛАСНОСТ СО ОВА УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА. НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА НЕ СЕ ПРЕНЕСУВААТ ИЗРЕЧНО, СО ПОДРАЗБИРАЊЕ ИЛИ СО СПРЕЧУВАЊЕ НА ТВРДЕЊАТА. ДОПОЛНИТЕЛНО, НЕ СЕ ДОДЕЛУВААТ НИКАКВИ ПРАВА НА ПРЕПРОДАЖБА СО КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД.

© 2014-2023 Serheid.

Погледнете во Дел 24, Историја на ревизии, за детален опис на промените.

Хpert® Norovirus

Само за користење во *ин витро* дијагностика.

1 Proprietary Name

Хpert® Norovirus

2 Вообичаено име

Хpert Norovirus

3 Предвидена употреба

Тестот Cepheid Хpert® Norovirus, што се спроведува на системот на инструменти GeneХpert®, е квалитативен *ин витро* дијагностички тест за идентификација и диференцијација на РНК на геногрупата I и геногрупата II на норовирус од сурови или неконзервирани примероци на неформирани столица земени од поединци со симптоми на акутен гастроентеритис. Тестот користи автоматизирана полимераза верижна реакција со обратна транскриптаза во реално време (RT-PCR) за откривање на РНК на норовирусот. Тестот Хpert Norovirus е предвиден за помагање во дијагностицирањето на инфекции со норовирус кога се користи заедно со клиничка проценка, лабораториски наоди и епидемиолошки информации. Анализата, исто така, помага во откривањето и идентификацијата на инфекции со норовирус во контекст на епидемии.

4 Резиме и објаснување

Норовирусите се необложени вируси со едноверижна РНК во генот *норовирус*, фамилија *Caliciviridae*, што предизвикуваат акутен гастроентеритис кај луѓе и други цицачи. Изворниот норовирус најпрво беше идентификуван како причина за епидемија на гастроентеритис во Норвок, Охајо во 1968 година.¹ Се проценува дека норовирусот може да биде причинителот кај повеќе од 23 милиони случаи на гастроентеритис секоја година во Соединетите Американски Држави, што претставува приближно 60 % од сите случаи на акутен гастроентеритис.² Норовирусите може да се класифицираат во пет различни геногрупи од кои геногрупата I (GI) и геногрупата II (GII) ги предизвикуваат повеќето инфекции кај луѓето.

Норовирусите се главна причина за гастроентеритис широм светот. Тие ги погодуваат сите возрасти и често се вклучени во епидемии во општинските установи, како што се старечки домови, болници, детски градинки, затвори и бродови за крстарење.³⁻⁶ Симптомите на инфекција со норовирус вообичаено се дијареа, повраќање, грчеви во стомакот, гадење и треска. Вообичаено болеста е самоограничувачка и знаците и симптомите може да траат неколку дена. Кај младите луѓе, постарите луѓе и имунокомпромитираните луѓе, болеста може да биде животозагрозувачка поради дехидратација. Вообичаените имиња поврзани со гастроентеритис од норовирус се болест на зимско повраќање, стомачен грип, акутен небактериски гастроентеритис и вирусен гастроентеритис. Норовирусот може да се одгледува само во многу специјализирани системи за одгледување клетки.⁷ Може да се употреби електронска микроскопија за директно визуелизирање на норовирусот во фекалните примероци, но има слаба чувствителност.⁸

Комерцијално достапните ензимски имуноанализи (EIA) се докажаа како корисни во текот на ситуациите со епидемии на норовирус. Меѓутоа, поради ниската чувствителност на анализата, комерцијално достапните EIA се корисни само кога преваленцата на инфекцијата со норовирус е висока. Освен тоа, тековните упатства на CDC препорачуваат сите негативни резултати на EIA да бидат потврдени со молекуларни методи.⁸ Познато е дека тековно достапните EIA имаат ниска чувствителност (36–80 %) во споредба со методите RT-PCR и ниска до добра специфичност (47–100 %) во зависност од средината за тестирање.^{9–15} Во Европа и Јапонија, таму кадешто постојат комерцијално достапни молекуларни анализи, анализите бараат високообучени молекуларни технолози и, според дизајнот, форсираат спроведување на тестирањето во серии, што доведува до доцнење на извештаите.

Според тековните упатства на CDC, се препорачува здравствените оператори да размислат за развој и усвојување на политики на установата што ќе овозможат клиничка и вирусолошка потврда на суспектните случаи на симптоматска инфекција со норовирус истовремено спроведувајќи брзи контролни мерки за намалување на магнитудата на потенцијална епидемија на норовирус.¹⁶ Анализата Xpert Norovirus дава брз, точен молекуларен тест на барање за олеснување на потврдата и за иницирање брзи контролни мерки за норовирус, без оглед на стапката на преваленца.

5 Принцип на процедурата

Тестот е автоматизиран и користи полимераза верижна реакција со обратна транскриптаза во реално време (RT-PCR) за откривање специфични секвенци на вирусни гени поврзани со геногрупа I и геногрупа II на норовирусот. Примероците на столицата се земаат од поединци со симптоми на акутен гастроентеритис и се транспортираат во лабораторијата во чист сад. Во примерокот на столицата се вметнува тампон стапче, а потоа се става во епрувета што содржи реагенс за примерокот. По краткото центрифугирање, елуираниот примерок се пренесува во комората за примероци на флуидниот патрон за еднакратна употреба (патрон GeneXpert). Патронот GeneXpert се става на платформата на системот на инструментот GeneXpert и тој врши автоматска обработка на примерокот и RT-PCR во реално време за идентификација и диференцијација на геногрупа I и геногрупа II на норовирусот.

Системите на инструменти GeneXpert ја автоматизираат и интегрираат подготовката на примероци, издвојувањето и засилувањето на нуклеинската киселина и откривањето на целните секвенци кај едноставни или сложени примероци со користење анализи PCR со обратна транскриптаза (RT-PCR) и PCR во реално време. Системот се состои од инструмент, персонален компјутер и вчитан софтвер за извршување на анализите и преглед на резултатите. За системот треба да се користат патрони за еднакратна употреба GeneXpert кои имаат реагенси за RT-PCR и PCR, а се носители и на процесите RT-PCR и PCR. Бидејќи патроните се затворени, вкрстената контаминација меѓу примероците е сведена на минимум. За целосен опис на системите, видете го соодветното *Упатство за употреба на GeneXpert Dx* или *Упатство за употреба на системот GeneXpert Infinity*.

Тестот Xpert Norovirus вклучува реагенси за откривање секвенци на нуклеинска киселина за геногрупа I и геногрупа II на норовирусот од сурови или неконзервирани примероци на неформирани столица земени од поединци со симптоми на акутен гастроентеритис. Во патронот се вклучени и контрола на обработката на примерокот (SPC) и контрола за проверка на сондата (PCC). SPC е присутна за контрола на соодветната обработка на целните вируси и за следење на присуството на инхибитори во реакцијата PCR. PCC ја потврдува рехидратацијата на сувите реагенси, полнењето на епруветата за PCR во патронот, интегритетот на сондата и стабилноста на бојата.

6 Реагенси и инструменти

6.1 Испорачани материјали

Комплетот за тестирање Xpert Norovirus (каталожски број GXNOV-CE-10) содржи доволно реагенси за обработка на 10 примероци или примероци за контрола на квалитетот. Комплетот го содржи следното:

Патрони Xpert Norovirus со интегрирани епрувети за реакција	10
<ul style="list-style-type: none"> ● Зрно 1, зрно 2 и зрно 3 (лиофилизирани) ● Реагенс за елуирање ● Реагенс за плакнење ● Реагенс за врзување (Guanidinium thiocyanate) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 од секој по патрон 1,5 ml по патрон 1,0 ml по патрон 2,7 ml по патрон
Реагенс за примерок (Guanidinium thiocyanate)	10 x 2,0 ml по шише
CD	1 по комплет
<ul style="list-style-type: none"> ● Датотека за дефинирање на анализата (ADF) ● Упатство за увезување на ADF во софтверот ● Упатство за употреба (прилог во пакувањето) 	

Забелешка

Безбедносните листови (SDS) се достапни на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com во картичката **ПОДДРШКА (SUPPORT)**.

Забелешка

Говедскиот серум албумин (BSA) во зрната во рамките на овој производ е произведен и изработен исклучително од говедска плазма со потекло од Соединетите Американски Држави. Животните не беа хранети со преживарски протеин или друг животински протеин; животните поминаа претсмртно и посмртно тестирање. Во текот на обработката, немаше мешање на материјалот со други животински материјали.

7 Чување и постапување

- Чувајте ги патроните за тестирање Xpert Norovirus и реагенсите на 2–8 °C.
- Не користете ги реагенсите или патроните на кои им поминал рокот на траење.
- Не отворајте го капакот на патронот сè додека не сте подготвени да го извршите тестирањето.
- Употребете го патронот во рок од 30 минути од отворањето на капакот.

8 Потребни материјали кои не се испорачани

- Систем GeneXpert Dx или систем GeneXpert Infinity (каталожниот број се разликува во зависност од конфигурацијата): инструмент GeneXpert, компјутер со лиценцирана верзија 4.3 на софтверот GeneXpert или понова, рачен скенер на баркодови и упатство за употреба.
- Печатач: Контакттирајте со продажниот претставник на Serheid за да се договорите за купување препорачан печатач.
- Миксер за центрифугирање
- Пипети за пренос за еднакратна употреба
- Суво тампон стапче за еднакратна употреба со врв од рајон (SDPS-120) или еквивалентно тампон стапче од рајон за пренос на примерокот на столицата од садот за примерок во шишето со реагенс за примерокот
- Чист сад за примерок без конзерванси

9 Достапни материјали коишто не се испорачани

- Залиха на ротавирус на ZeptoMetrix NATrol™ (каталожни број NATROTA-6MC) како надворешна негативна контрола.
- Залиха на норовирус GI на ZeptoMetrix NATrol™ и залиха на норовирус GII на NATrol™ (каталожни број NATNOVI-6MC и NATNOVII-6MC) како надворешни позитивни контроли.

10 Предупредувања и мерки за претпазливост

10.1 Општо

- Само за користење во *ин vitro* дијагностика.
- Третирајте ги сите биолошки примероци, вклучувајќи ги и употребените патрони и реагенси, како способни за пренесување заразни агенси. Бидејќи честопати не може да се знае кој може да биде заразен, сите биолошки примероци треба да се третираат со користење стандардни мерки за претпазливост. Упатства за постапување со примероците се достапни во Центрите за контрола и спречување на болестите на САД¹⁹ и Институтот за клинички и лабораториски стандарди.²⁰
- Биолошките примероци, уредите за пренос и употребените патрони треба да се сметаат како способни за пренесување заразни агенси за кои се потребни стандардни мерки за претпазливост. Следете ги процедурите за еколошки отпад на вашата институција за правилно фрлање на употребените патрони и неупотребените реагенси. Овие материјали може да покажат карактеристики на хемиски опасен отпад за којшто се потребни специфични државни или регионални процедури за фрлање. Ако државните или регионалните прописи не даваат јасни насоки за правилно фрлање, биолошките примероци и употребените патрони треба да се фрлат според упатствата на СЗО [Светска здравствена организација] за постапување и фрлање медицински отпад. Консултирајте се со персоналот за еколошки отпад на вашата институција за правилно фрлање на употребените патрони и неупотребените реагенси.


10.2 Примероци

- Одржувајте правилни услови на чување во текот на транспортот на примероците за да го загарантирате интегритетот на примероците (погледнете во Дел 12. Земање, транспорт и чување на примероците). Не е проценета стабилноста на примероците во услови на испорака кои се разликуваат од оние што се препорачани.
- Правилното земање, чување и транспорт на примероците се суштински за точни резултати.

10.3 Анализа/реагенс

- Не заменувајте ги реагенсите за тестот Хpert Norovirus со други реагенси.
- Не отворајте го капакот на патронот за тестирање Хpert Norovirus сè додека не сте подготвени да додадете примерок.
- Не користете патрон што паднал по вадењето од комплетот или што е протресен по отворањето на капакот на патронот. Тресењето или испуштањето на патронот по отворањето на капакот може да даде погрешни или неодредени резултати.
- Не ставајте ја етикетата со идентификацискиот код на примерокот на капакот на патронот или на етикетата со баркод.
- Не користете патрон ако изгледа влажен или ако изгледа дека запечатувањето на капакот е оштетено.
- Реагенсот за примерокот е бистра, безбојна течност. Не користете го реагенсот за примерокот ако е заматен или обезбоен.
- Не употребувајте патрон што има оштетена епрувета за реакција.
- Секој патрон за тестирање за еднократна употреба Хpert Norovirus се користи за обработка на еден примерок. Не употребувајте ги потрошените патрони повторно.
- Треба да се следат добрите лабораториски практики и ракавиците треба да се менуваат меѓу ракувањето со секој примерок на пациент за да се избегне контаминација на примероците или реагенсите. Редовно чистете ја работната површина/зона со 10 % варикина, потоа повторно избришете ја површината со 70 % етанол или изопропил алкохол пред и по обработката на примероците на Хpert Norovirus.
- Примероците може да содржат високи нивоа на организми. Погрижете се садовите со примероци да не се допираат меѓусебно. Променете ги ракавиците ако дојдат во директен контакт со примерокот и по обработката на секој примерок за да избегнете контаминирање на другите примероци.

11 Хемиски опасности^{19,20}

- Пиктограм на опасности на глобално хармонизираниот систем на ОН 
- Збор што дава знак: ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ
- **Изјави за опасност на глобално хармонизираниот систем на ОН:**
 - Штетно ако се проголта.
 - Предизвикува блага иритација на кожата.
 - Предизвикува иритација на очите.
- Изјави за мерки за претпазливост на глобално хармонизираниот систем на ОН:
 - **Превенција**
 - Темелно да се измие по ракувањето.
 - **Реакција**
 - Повикајте ЦЕНТАР ЗА ТОКСИКОЛОГИЈА или доктор/лекар ако не се чувствувате добро.
 - Ако се појави иритација на кожата: Побарајте медицинска помош.
 - АКО ДОЈДЕ ВО ДОПИР СО ОЧИТЕ: Внимателно исплакнете со вода неколку минути. Извадете ги контактните леќи, ако носите и ако може лесно да се извадат. Продолжете со плакнењето.
 - Ако продолжи иритацијата на очите: Побарајте медицинска помош.
 - **Чување/Фрлање**
 - Фрлете ја содржината и/или садот во согласност со локалните, регионалните, државните и/или меѓународните прописи.

12 Земање, транспорт и чување на примероците

1. Земете го суровиот или неконзервираниот примерок на неформирана столица во чист сад без конзерванси. Следете ги упатствата на институцијата за земање примероци за тестирање норовирус.
2. Обележете го садот со примерокот на столицата со името и презимето на пациентот и идентификацискиот број на примерокот и испратете го во лабораторијата.
3. Чувајте го примерокот на 2–8 °C. Примерокот е стабилен најмногу два дена кога се чува на 2–8 °C.

13 Процедура

13.1 Подготовка на патронот

Забелешка Започнете го тестот во рок од 30 минути од додавањето на реагенсот за примерокот во патронот.

За да го додадете примерокот во патронот:

1. Извадете ги патронот и шишето со реагенс за примерокот од комплетот.
2. Потопете тампон стапче во суровиот или неконзервираниот примерок на неформирана столица. Погледнете ја Слика 1 за точната количина на примерокот што треба да се користи за тестот Хpert Norovirus.

Забелешка Замотајте стерилна газа околу дршката на тампон стапчето и устата на шишето за да го сведете на минимум ризикот од контаминација. Не обложувајте го целиот влакнест врв на тампон стапчето со столица. Видете Слика 1. Премногу столица може да доведе до грешки или неважечки резултати.



Слика 1. Земање примерок на тампон стапчето

3. По вадењето на капачето од шишето со реагенс за примерокот, вметнете го тампон стапчето со примерокот на столицата во шишето што го содржи реагенсот за примерокот.
4. Држете го тампон стапчето за дршката во близина на ободот на шишето. Подигнете го тампон стапчето неколку милиметри од дното на шишето и свиткајте ја дршката преку работ на шишето за да ја скинете, оставајќи го тампон стапчето доволно кратко за да може да го собере во шишето и за да може капачето да се затвори цврсто.
5. Затворете го капачето на шишето со реагенс за примерокот и центрифугирајте го на висока брзина десет секунди.
6. Отворете го капакот на патронот. Со користење чиста пипета за пренос (не е испорачана), пренесете ја целата содржина на шишето со реагенс за примерокот во комората за примероци на патронот за тестирање Хpert Norovirus. Видете Слика 2.
7. Затворете го капакот на патронот и започнете го тестот во рок од 30 минути.



Слика 2. Патрон Xpert Norovirus (поглед одозгора)

13.2 Почнување на тестот

Забелешка

Пред да го започнете тестот, уверете се дека датотеката за дефинирање на анализата за тестот Xpert Norovirus е увезена во софтверот. Во овој дел се наведени основните чекори за извршување на тестот. За детални упатства, видете го *Упатството за употреба на системот GeneXpert Dx* или *Упатството за употреба на системот GeneXpert Infinity*, во зависност од моделот на инструментот што се користи.

Забелешка

Чекорите што ги следите може да се разликуваат ако администраторот на системот го променил стандардниот работен процес на системот.

1. Вклучете го инструментот GeneXpert:
 - а) Ако го користите инструментот GeneXpert Dx, прво вклучете го инструментот, а потоа вклучете го компјутерот. Софтверот GeneXpert ќе се активира автоматски или можеби ќе треба да кликнете двапати на иконата на софтверот GeneXpert Dx на работната површина на Windows®.
 - или
 - б) Ако го користите инструментот GeneXpert Infinity, вклучете го инструментот. Софтверот GeneXpert ќе се активира автоматски или можеби ќе треба да кликнете двапати на иконата на софтверот Xpertise на работната површина® на Windows.
2. Најавете се на системот на инструменти GeneXpert софтверот со користење на вашето корисничко име и лозинка.
3. Во прозорецот на системот GeneXpert, кликнете на **Создај тест (Create Test)** (GeneXpert Dx) или кликнете на **Нарачки (Orders)** и **Нарачај тест (Order Test)** (GeneXpert Infinity). Се појавува прозорецот **Создај тест (Create Test)**.
4. Скенирајте го (или внесете го) Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) (незадолжително). Ако го внесувате Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) е прикажан на левата страна на прозорецот Преглед на резултатите (View Results) и е поврзан со резултатите од тестот.
5. Скенирајте го (или внесете го) Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID) е прикажан на левата страна на прозорецот Преглед на резултатите (View Results) и е поврзан со резултатите од тестот.
6. Скенирајте го баркодот на патронот за тестирање Xpert Norovirus. Со користење на информациите од баркодот, софтверот автоматски ги пополнува полињата за следните ставки: Избери анализа (Select Assay), Идентификациски код на серијата реагенси (Reagent Lot ID), Сериски број на патронот (Cartridge SN) и Рок на траење (Expiration Date).

Забелешка

Ако баркодот на патронот за тестирање Xpert Norovirus не се скенира, повторете го тестот со нов патрон следејќи ја процедурата во делот Процедура за повторно тестирање.

7. Кликнете **Започни тест (Start Test)** (GeneXpert Dx) или **Поднеси (Submit)** (GeneXpert Infinity). Внесете ја вашата лозинка во прозорецот за дијалог што се појавува.

8. За системот GeneXpert Infinity, ставете го патронот на подвижната лента. Патронот ќе се вчита автоматски, тестот ќе се изврши, а искористениот патрон ќе биде ставен во садот за отпад.

или

За инструментот GeneXpert Dx:

- Отворете ја вратата на модулот на инструментот со зелената светилка што трепка и вчитајте го патронот.
- Затворете ја вратата. Тестот започува и зелената светилка престанува да трепка. Кога ќе заврши тестот, светилката се исклучува.
- Почекајте системот да ја отклучи бравата на вратата пред да ја отворите вратата на модулот и да го извадите патронот.
- Искористените патрони треба да се фрлат во соодветните садови за отпадни примероци според стандардните практики на вашата институција.

14 Преглед и печатење на резултатите

Во овој дел се наведени основните чекори за преглед и печатење на резултатите. За подетални упатства за начинот на преглед и печатење на резултатите, видете во *Упатството за употреба на системот GeneXpert Dx* или *Упатството за употреба на системот GeneXpert Infinity*.

- Кликнете на иконата **Преглед на резултати (View Results)** за преглед на резултатите.
- По завршувањето на тестот, кликнете на копчето **Извештај (Report)** во прозорецот Преглед на резултати (View Results) за преглед или генерирање датотека за извештај во формат PDF.

15 Контрола на квалитет

15.1 Вградени контроли на квалитетот

Секој тест вклучува контрола на обработката на примерокот (SPC) и контрола за проверка на сондата (PCC).

- Контрола на обработката на примерокот (SPC):** Потврдува дека примерокот е правилно обработен. SPC содржи Armored RNA® што е вклучена во секој патрон за да ја потврди соодветната обработка на примерокот. SPC потврдува дека испуштањето на РНК од вирусот се случило ако е присутен организмот и потврдува дека обработката на примерокот е соодветна. Дополнително, оваа контрола открива инхибиција поврзана со примероци на реакциите RT-PCR и PCR. SPC треба да биде позитивна во негативен примерок и може да биде негативна или позитивна во позитивен примерок. SPC е успешна ако ги исполнува потврдените критериуми за прифатливост.
- Контрола за проверка на сондата (PCC):** Пред почетокот на реакцијата PCR, системот GeneXpert Dx или системот GeneXpert Infinity го мери флуоресцентниот сигнал од сондите (SPC, QC1 и QC2, по еден за секој од двете зрна на реагенсите) за да ја следи рехидратацијата на зрната, полнењето на спруветата за реакција, интегритетот на сондата и стабилноста на бојата. Проверката на сондата поминува ако ги задоволува доделените критериуми за прифатливост.

15.2 Надворешни контроли

- Надворешни контроли: може да се користи залиха на ротавирус на ZeptoMetrix NATtrol (каталожки број NATROTA-6MC) како надворешна негативна контрола и залиха на норовирус GI на ZeptoMetrix NATtrol и залиха на норовирус GI на NATtrol (каталожки број NATNOVI-6MC и NATNOVII-6MC) како надворешни позитивни контроли во согласност со локалните, регионалните и сојузните организации за акредитација, доколку е применливо.

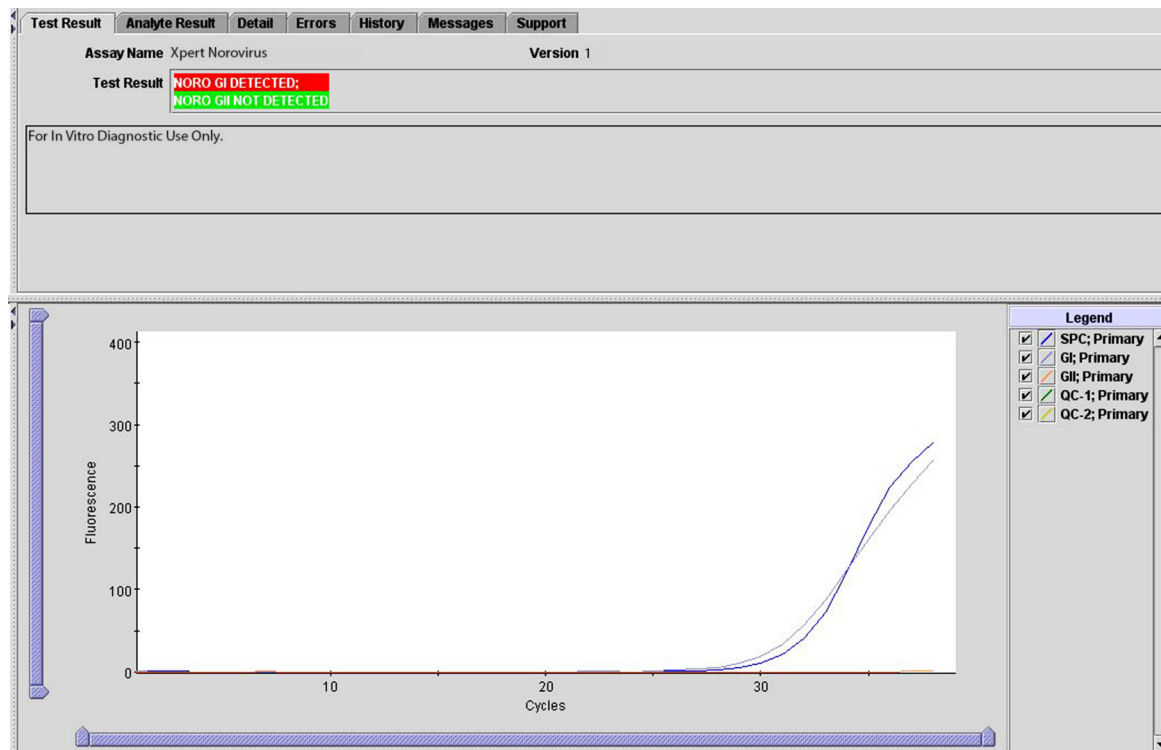
16 Интерпретирање на резултатите

Резултатите се интерпретирани од системот на инструменти GeneXpertод измерените флуоресцентни сигнали и вградените алгоритми за пресметка и ќе бидат прикажани во прозорецот Преглед на резултатите (View Results). Можните резултати се прикажани во Табела 1.

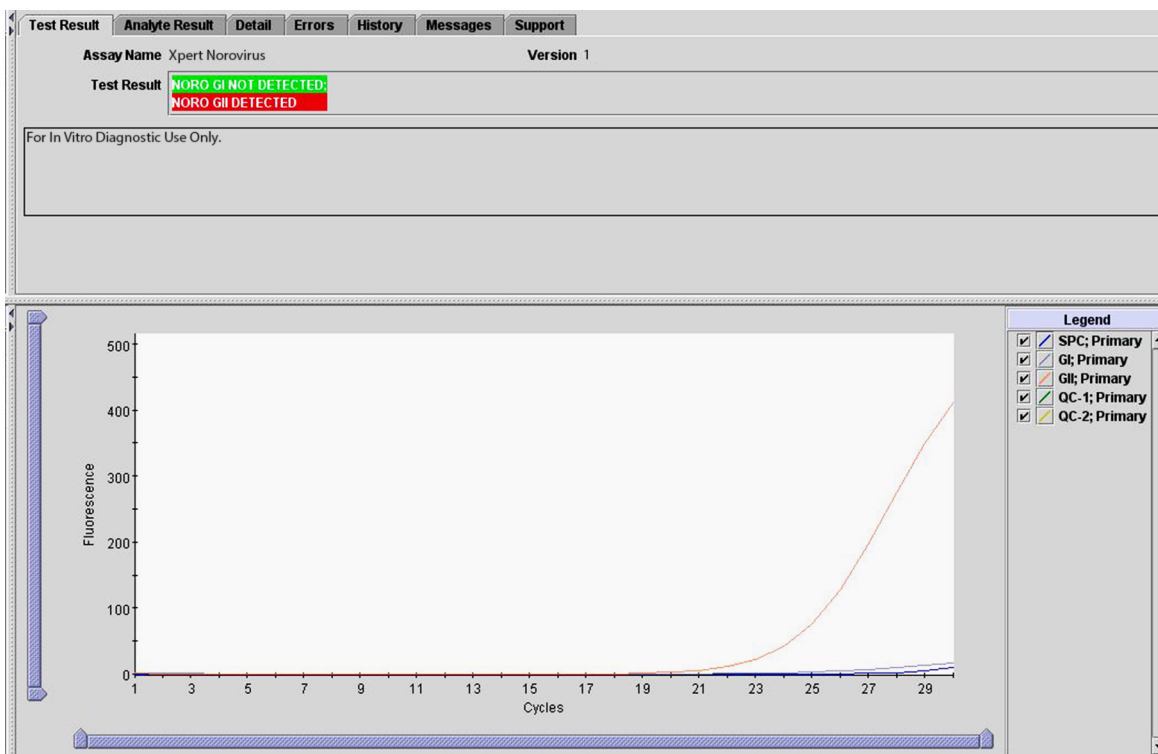
Табела 1. Резултати и интерпретација на Xpert Norovirus

Резултат	Интерпретација
<p>НОРОВИРУС GI Е ОТКРИЕН (NORO GI DETECTED), НОРОВИРУС GII НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Видете Слика 3.</p>	<p>Откриена е секвенца на РНК на геногрупа I (GI) на норовирус.</p> <ul style="list-style-type: none"> Секвенцата на целната РНК на геногрупата I (GI) на норовирусот има праг на циклусот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка над поставката на прагот. SPC – НП (NA) (не е применливо); SPC се занемарува бидејќи засилувањето на целта на норовирусот може да ѝ конкурира на оваа контрола. PCC – УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>НОРОВИРУС GI НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GI NOT DETECTED), НОРОВИРУС GII Е ОТКРИЕН (NORO GII DETECTED)</p> <p>Видете Слика 4.</p>	<p>Откриена е секвенца на РНК на геногрупа II (GII) на норовирус.</p> <ul style="list-style-type: none"> Секвенцата на целната РНК на геногрупата II (GII) на норовирусот има праг на циклусот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка над поставката на прагот. SPC – НП (NA) (не е применливо); SPC се занемарува бидејќи засилувањето на целта на норовирусот може да ѝ конкурира на оваа контрола. PCC – УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>НОРОВИРУС GI Е ОТКРИЕН (NORO GI DETECTED), НОРОВИРУС GII Е ОТКРИЕН (NORO GII DETECTED)</p> <p>Видете Слика 5.</p>	<p>Откриена е секвенца на РНК на геногрупа I (GI) на норовирус и откриена е секвенца на РНК на геногрупа II (GII) на норовирус.</p> <ul style="list-style-type: none"> Секвенцата на целната РНК на геногрупата I (GI) на норовирусот има праг на циклусот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка над поставката на прагот. Секвенцата на целната РНК на геногрупата II (GII) на норовирусот има праг на циклусот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка над поставката на прагот. SPC – НП (NA) (не е применливо); SPC се занемарува бидејќи засилувањето на целта на норовирусот може да ѝ конкурира на оваа контрола. PCC – УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>НОРОВИРУС GI НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GI NOT DETECTED), НОРОВИРУС GII НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GII NOT DETECTED)</p> <p>Видете Слика 6.</p>	<p>Не се откриени секвенци на целна РНК на норовирус.</p> <ul style="list-style-type: none"> Не се откриени секвенци на целна РНК на норовирус. SPC – УСПЕШНО (PASS); SPC има праг на циклусот во рамките на важечкиот опсег и крајна точка над поставката на прагот на крајната точка. PCC – УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.
<p>НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)</p> <p>Видете Слика 7.</p>	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на секвенци на целна РНК на норовирус. Повторете го тестот според упатствата во Дел 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Норовирус GI – НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) Норовирус GII – НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) SPC – НЕУСПЕШНО (FAIL); Прагот на циклусот на SPC не е во рамките на важечкиот опсег и крајната точка е под поставката на прагот. PCC – УСПЕШНО (PASS); сите резултати од проверките на сондите се успешни.

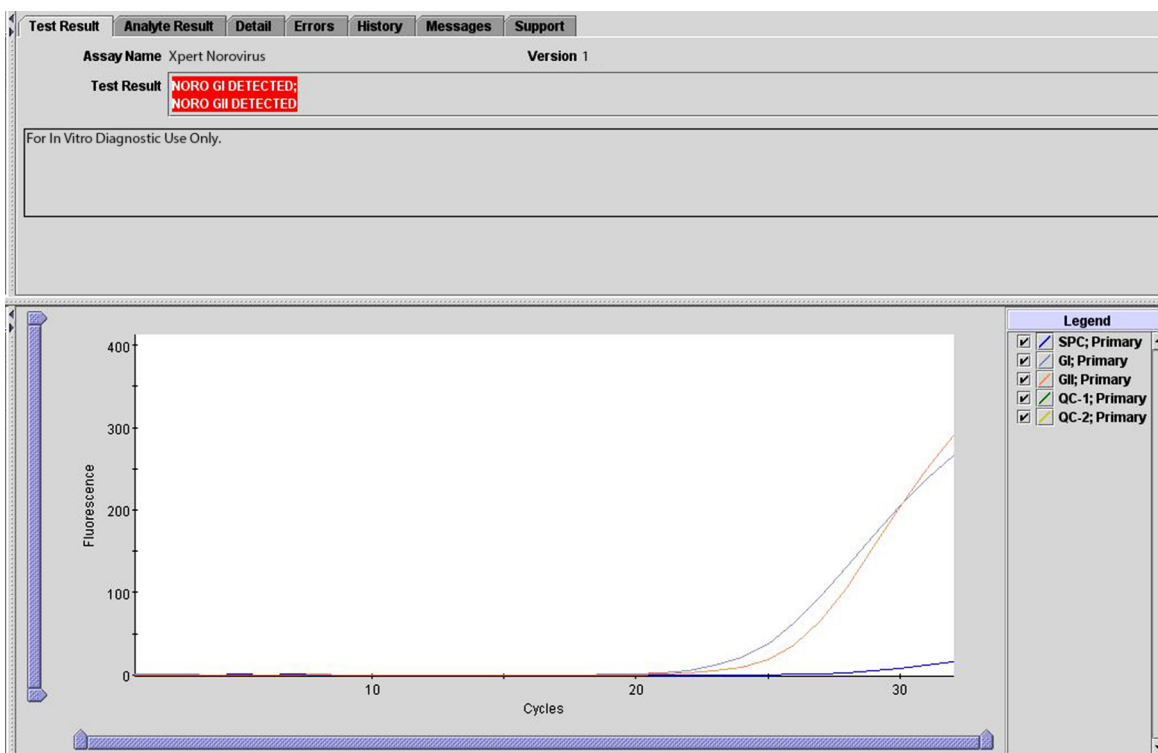
Резултат	Интерпретација
ГРЕШКА (ERROR)	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на секвенци на целна РНК на норовирус. Повторете го тестот според упатствата во Дел 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> Норовирус GI – ГРЕШКА (ERROR) Норовирус GII – ГРЕШКА (ERROR) РСС – НЕУСПЕШНО* (FAIL)*; еден или повеќе од резултатите од проверките на сондите се неуспешни. <p>* Доколку проверката на сондата е успешна, грешката е предизвикана од надминување на прифатливиот опсег на максималното ограничување на притисокот.</p>
НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	<p>Не може да се утврди присуство или отсуство на секвенци на целна РНК на норовирус. Повторете го тестот според упатствата во Дел 17.2. НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) укажува на тоа дека се собрани недоволно податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек или дошло до прекин во напојувањето со електрична енергија.</p> <ul style="list-style-type: none"> Норовирус GI – НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) Норовирус GII – НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT) РСС – НП (NA) (не е применливо).



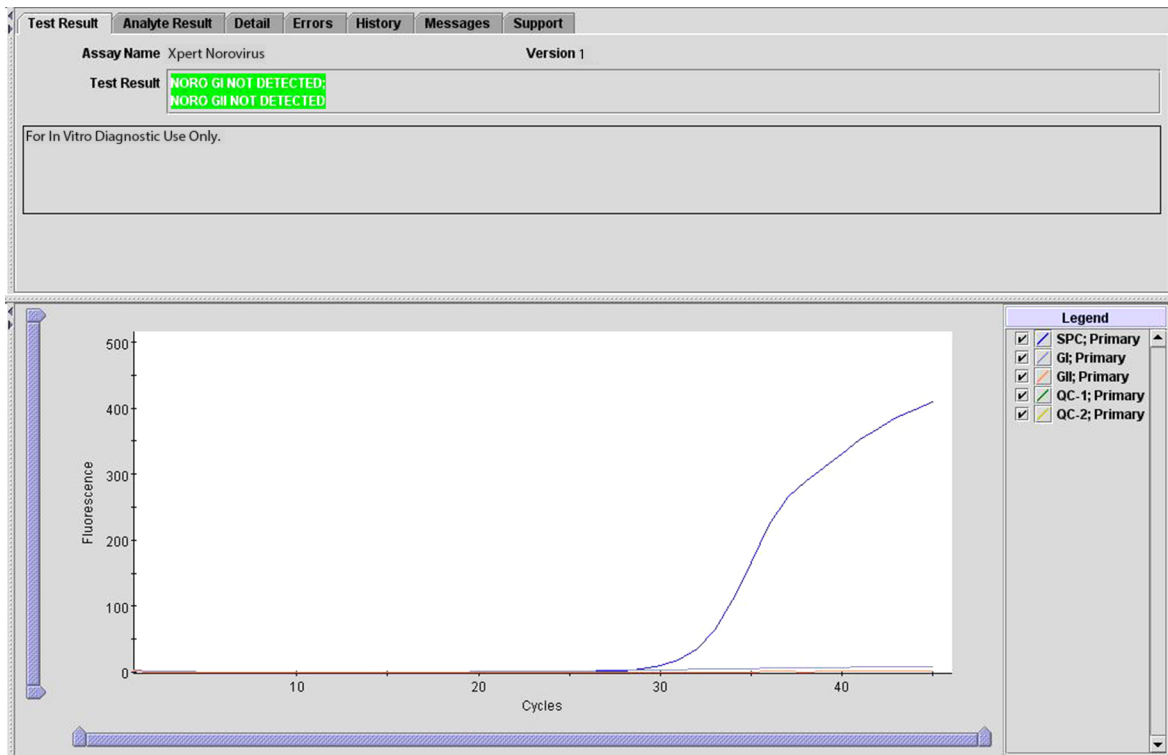
Слика 3. Норовирус GI е откриен; Норовирус GII не е откриен



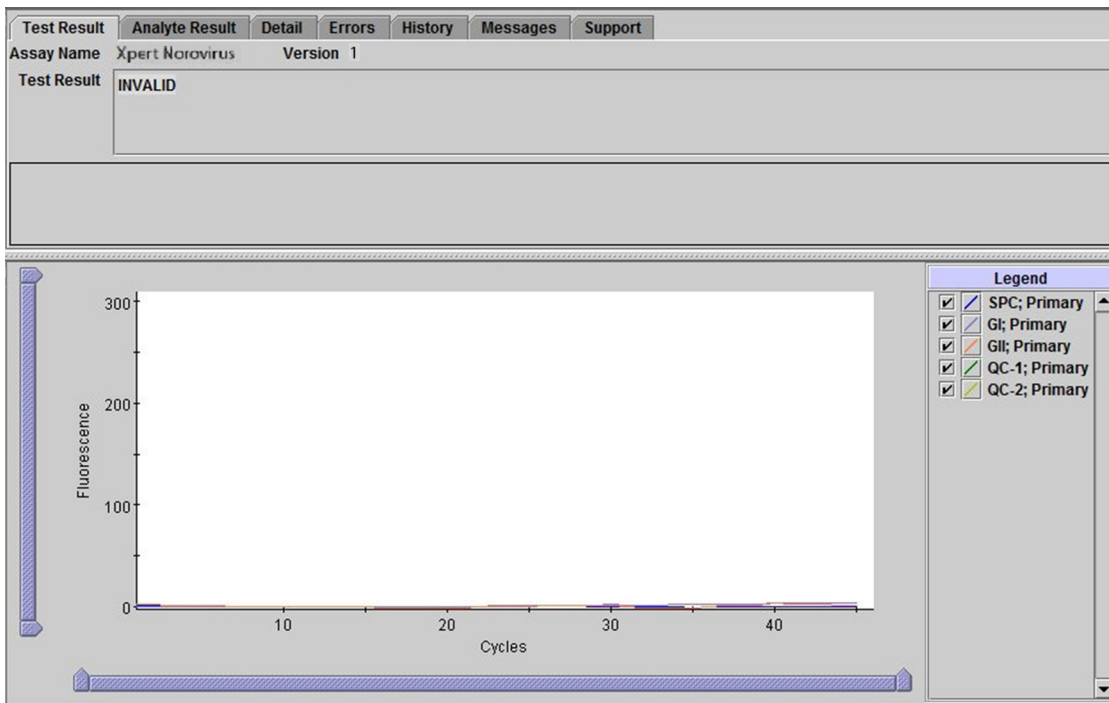
Слика 4. Норовирус GI не е откриен; Норовирус GII е откриен



Слика 5. Норовирус GI е откриен; Норовирус GII е откриен



Слика 6. Норовирус GI не е откриен; Норовирус GII не е откриен



Слика 7. НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)

17 Повторни тестирања

17.1 Причини за повторување на анализата

Ако се појават кои било од резултатите од тестирањето спомнати подолу, повторете го тестот според упатствата во Дел 17.2. Процедура за повторно тестирање.

- **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** резултат укажува на тоа дека SPC не успеала. Примерокот не е правилно обработен, PCR е инхибирана или примерокот не е правилно земен.
- Резултат **ГРЕШКА (ERROR)** може да биде поради, но да не биде ограничен на, неуспешна контрола за проверка на сондата или надминување на границите на максимален притисок.
- **НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)** укажува на тоа дека се собрани недоволно податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек или дошло до прекин во напојувањето со електрична енергија.

17.2 Процедура за повторно тестирање

За повторно тестирање на примероците со резултат **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)**, **ГРЕШКА (ERROR)** или **НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)**, употребете нов патрон (не употребувајте го патронот повторно) и ново шише со реагенс за примерокот.

1. Извадете ги патронот и шишето со реагенс за примерокот од комплетот за тестирање Хpert Norovirus.
2. По вадењето на капачето од шишето со реагенс за примерокот, кратко потопете тампон стапче во примерокот на неформирани столица. Погледнете ја Слика 8 за точната количина на примерокот што треба да се користи за тестот Хpert Norovirus.

Забелешка

Замотајте стерилна газа околу дршката на тампон стапчето и устата на шишето за да го сведете на минимум ризикот од контаминација. Не обложувајте го целиот влакнест врв на тампон стапчето со столица. Видете Слика 8. Премногу столица може да доведе до грешки или неважечки резултати.



Слика 8. Земање примерок на тампон стапчето

3. По вадењето на капачето од шишето со реагенс за примерокот, вметнете го тампон стапчето со примерокот на столицата во шишето што го содржи реагенсот за примерокот.
4. Држете го тампон стапчето за дршката во близина на ободот на шишето. Подигнете го тампон стапчето од дното на шишето и турнете ја дршката кон работ на шишето за да ја скршите. Погрижете се тампон стапчето да биде доволно кратко за да може капачето да се затвори цврсто.
5. Затворете го капачето на шишето со реагенс за примерокот и центрифугирајте го на висока брзина десет секунди.
6. Отворете го капакот на патронот. Со користење чиста пипета за пренос (не е испорачана), пренесете ја целата содржина на шишето со реагенс за примерокот во комората за примероци на патронот за тестирање Хpert Norovirus. Видете Слика 2.
7. Затворете го капакот на патронот и започнете го тестот во рок од 30 минути.

18 Ограничувања

- Само за употреба во ин витро дијагностика.
- Резултатите од тестот Хpert Norovirus се потврдени со користење постапки дадени само во овој прилог во пакувањето.
- Менувањето на овие постапки може да ги промени резултатите од тестот. Резултатите од тестот Хpert Norovirus треба да се интерпретираат заедно со други лабораториски и клинички податоци кои му се достапни на лекарот.
- До неточни резултати од тестот може да дојде од неправилен избор, ракување или чување на примероците, мешање на примероците или поради тоа што бројот на организмите во примерокот е под границата на откривање на тестот. Неопходно е внимателно почитување на упатствата во овој прилог во пакувањето за да се избегнат погрешни резултати.
- Со сурови или неконзервирани примероци на неформирани столица може да се забележи интерференција на анализата во присуство на бариум сулфат (≥ 1 % маса/маса) и бензалкониум хлорид при сите тестирани концентрации (1 % маса/волумен, 0,2 % маса/волумен и 0,04 % маса/волумен).
- Мутациите или полиморфизмите кај прајмерот или региите на поврзување на сондата може да влијаат врз откривањето нови или непознати варијанти на норовирусот што доведува до лажен негативен резултат.
- Во случај на мешана инфекција со норовирус GI и GII кадешто титарот на една геногрупа има повисок титар од другата геногрупа, геногрупата со повисокиот титар од двете инфекции ќе биде пријавена како откриена; геногрупата со понискиот титар може да биде пријавена како неоткриена.

19 Очекувани вредности

Во клиничката студија на тестот Хpert Norovirus, вкупно 914 проспективно земени, свежи, сурови или неконзервирани примероци на неформирани столица беа вклучени од седум студиски центри. Бројот и процентот на позитивни случаи на норовирус GI и норовирус GII, пресметани според возрастна група, се прикажани во Табела 2.

Табела 2. Забележана преваленца на GI и GII според возрастна група

Возраст (години)	Број на позитивни на GI	% на забележана преваленца на GI	Број на позитивни на GII	% на забележана преваленца на 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
>65	6/341	1,8	35/341	10,3
Вкупно	16/914	1,8	74/914	8,1

20 Карактеристики на ефикасноста

20.1 Клинички резултати

Карактеристиките на резултатите од тестот Хpert Norovirus беа проценети во седум институции во САД и ЕУ. Примероците за студијата се состоеја од сурови или неконзервирани примероци на неформирани столица од испитаници со симптоми на акутен гастроентеритис. Резултатот од тестот Хpert Norovirus беше спореден со метод на композитен референтен тест во Центрите за контрола и превенција на болести (CDC; Атланта, Џорџија, САД).

Вкупно 1403 примероци беа тестирани за норовирус GI со тестот Хpert Norovirus и композитниот референтен тест. Од 1403 примероци, 914 беа свежи, проспективно земени, а 489 беа замрзнати, архивирани примероци. Вкупно 1401 примерок беа тестирани за норовирус GII со тестот Хpert Norovirus и композитниот референтен тест. Од 1401 примерок, 914 беа свежи, проспективно земени, а 487 беа замрзнати, архивирани примероци.

На свежи, проспективно земени примероци, тестот Хpert Norovirus покажа 100 % позитивна процентуална усогласеност (РРА) и 99,6 % негативна процентуална усогласеност (NPA) за откривање норовирус GI, во однос на композитниот референтен тест (Табела 3). Тестот Хpert Norovirus покажа 98,5 % позитивна процентуална усогласеност (РРА) и 98,8 % негативна процентуална усогласеност (NPA) за откривање норовирус GII (Табела 4).

На замрзнати, архивирани примероци, тестот Хpert Norovirus покажа 98,1 % позитивна процентуална усогласеност (РРА) и 94,6 % негативна процентуална усогласеност (NPA) за откривање норовирус GI, во однос на композитниот референтен тест (Табела 5). Тестот Хpert Norovirus покажа 100 % позитивна процентуална усогласеност (РРА) и 96,8 % негативна процентуална усогласеност (NPA) за откривање норовирус GII (Табела 6).

Табела 3. Резултати од Хpert Norovirus за GI во споредба со композитен референтен тест – свежи примероци

		Композитен референтен тест		
		ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН	Вкупно
Хpert Norovirus	ПОЗИТИВЕН	12	4	16
	НЕГАТИВЕН	0	898	898
	Вкупно	12	902	914
РРА% (95 % интервал на доверливост)		100 % (95% интервал на доверливост: 73,5–100)		
NPA% (95 % интервал на доверливост)		99,6 % (95 % интервал на доверливост: 98,9–99,9)		

Табела 4. Резултати од Хpert Norovirus за GII во споредба со композитен референтен тест – свежи примероци

		Композитен референтен тест		
		ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН	Вкупно
Хpert Norovirus	ПОЗИТИВЕН	64	10	74
	НЕГАТИВЕН	1	839	840
	Вкупно	65	849	914
РРА% (95 % интервал на доверливост)		98,5 % (95 % интервал на доверливост: 91,7–100)		
NPA% (95 % интервал на доверливост)		98,8 % (95 % интервал на доверливост: 97,8–99,4)		

Табела 5. Резултати од Хpert Norovirus за GI во споредба со композитен референтен тест – замрзнати примероци

		Композитен референтен тест		
		ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН	Вкупно
Хpert Norovirus	ПОЗИТИВЕН	101	21	122
	НЕГАТИВЕН	2	365	367
	Вкупно	103	386	489
РРА% (95 % интервал на доверливост)		98,1 % (95 % интервал на доверливост: 93,2–99,8)		
NPA% (95 % интервал на доверливост)		94,6 % (95 % интервал на доверливост: 91,8–96,6)		

Табела 6. Резултати од Хpert Norovirus за GII во споредба со композитен референтен тест – замрзнати примероци

		Композитен референтен тест		
		ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН	Вкупно
Хpert Norovirus	ПОЗИТИВЕН	109	12	121
	НЕГАТИВЕН	0	366	366
	Вкупно	109	378	487
PPA% (95 % интервал на доверливост)		100 % (95% интервал на доверливост: 96,7–100)		
NPA% (95 % интервал на доверливост)		96,8 % (95 % интервал на доверливост: 94,5–98,3)		

21 Аналитичка ефикасност

21.1 Аналитичка чувствителност (граница на откривање)

Студијата за границата на откривање (LoD) беше спроведена за да се процени аналитичката чувствителност на тестот Хpert Norovirus со позитивни клинички примероци на столица со содржина на норовирус GI.3 или норовирус GII.4 разредени во групирана матрица на негативна столица. Границата на откривање е дефинирана како најниската концентрација (копии/ml) по примерок што може репродуцибилно да се издвои од негативните примероци со доверливост од 95 %. Најмалку 23 копии беа проценети при седум концентрации за норовирус GI.3 и норовирус GII.4, а границите на откривање беа проценети со анализа пробит. Процентите граници на откривање беа потврдени со тестирање најмалку 20 примероци на копии со вирус разреден до проценетите концентрации на границата на откривање.

Процентите точки на границата на откривање и потврдената граница на откривање за секоја тестирана геногрупа се сумирани во Табела 7.

Табела 7. Граница на откривање на тестот Хpert Norovirus

Геногрупа/сој на норовирусот	Граница на откривање (95 % интервал на доверливост)
GI.3	$5,7 \times 10^5$ (копии/ml)($4,64 \times 10^5$ – $6,67 \times 10^5$)
GII.4	$3,0 \times 10^5$ (копии/ml)($1,25 \times 10^5$ – $1,78 \times 10^5$)

21.2 Аналитичка специфичност (вкрстена реактивност)

Аналитичката специфичност на тестот Хpert Norovirus беше проценета со тестирање панел од 68 организми, кои се состојат од 54 бактерии, 1 габа, 9 вируси и 4 паразити кои ги претставуваат вообичаените патогени на гастроентеритис или оние кои потенцијално се наоѓаат во столицата. Најмалку три копии од сите бактериски и габични соеви беа тестирани при концентрации од $\geq 10^6$ CFU/ml. Најмалку три копии од сите вируси беа тестирани при концентрации од $\geq 10^5$ TCID50/ml со исклучок на два вируси добиени од клинички примероци со непознати концентрации. Најмалку три копии од сите паразити беа тестирани при концентрации од $\geq 10^6$ копии/ml. Тестот Хpert Norovirus даде точен извештај за сите тестирани организми како **НОРОВИРУС GI НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GI NOT DETECTED)**; **НОРОВИРУС GII НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GII NOT DETECTED)**. Аналитичката специфичност беше 100 %. Резултатите се прикажани во Табела 8.

Табела 8. Аналитичка специфичност на тестот Хpert Norovirus

Организам	Идентификација на сојот	Концентрација
-----------	-------------------------	---------------

Организам	Идентификација на сојот	Концентрација
<i>Acinetobacter baumannii</i>	CCUG 3477	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Anaerococcus prevotii</i> ^a	ATCC 9321	6,7 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bacteriocides fragilis</i> ^a	ATCC 25285	1,4 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Campylobacter coli</i>	ATCC 43478	1,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560	1,3 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Campylobacter lari</i>	ATCC 35221	3,4 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 33128	1,5 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Clostridium difficile</i> ^a	ATCC 9689	2,2 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Clostridium sordelli</i> ^a	DSMZ 2141	2,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Eggerthella lenta</i>	ATCC 43055	>3,0 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 70021	1,0 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	ATCC 25788	1,0 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	5,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 9756	8,2 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Enterococcus gallinarum</i>	ATCC 49573	4,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichiacoli O157:H7</i>	ATCC 43888	8,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O26:H11</i>	CDC 033014	7,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O45:H2</i>	CDC 003039	3,3 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O103:H11</i>	CDC 063008	5,4 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O11</i>	CDC 201114	6,9 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia coli O121</i>	CDC 023211	1,4 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Escherichia coli O145</i>	CDC 993311	7,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Escherichia hermannii</i>	ATCC 33650	1,5 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ^a	ATCC 31647	9,6 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Helicobacter pylori</i>	CCUG 1784	1,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 70063	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	ATCC 25258	4,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	CCUG 3358	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 4698	1,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 49948	1,3 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ^a	CCUG 7835	1,5 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	ATCC 51903	3,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Prevotella oralis</i> ^a	ATCC 33269	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 43071	1,1 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 49132	1,8 x 10 ⁹ CFU/ml

Организам	Идентификација на сојот	Концентрација
<i>Providencia alcalifaciens</i>	CCUG 6325	1,8 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 49809	1,3 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	6,3 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	ATCC 13525	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Pseudomonas putida</i>	ATCC 49128	5,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Salmonella agona</i>	ATCC 51957	1,2 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Salmonella bongori</i>	ATCC 43975	1,7 x 10 ⁹ CFU/ml
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC 13314	9,2 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43862	3,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 12022	8,1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 25931	>3,0 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	8,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 14990	>3,0 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Streptococcus agalactiae</i> (GBS)	ATCC 12386	9,6 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	ATCC 43078	7,2 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	5,5 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Vibrio cholerae</i> ^b	CCUG 9118	5,2 x 10 ⁹ копии/ ml
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	ATCC 17802	3,8 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	7,1 x 10 ⁸ CFU/ml
Аденовирус	Тип 31	3,6 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Аденовирус	Тип 40	2,8 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
Аденовирус	Тип 41	4,6 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
Астровирус ^c	--	Не е применливо ^d
Коксаки вирус	Тип В5	1,4 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml
Еховирус	11	3,3 x 10 ⁹ TCID ₅₀ /ml
Пареховирус	Тип 6	1,9 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
Ротавирус	Тип Wa	1,0 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
Саповирус ^c	--	Не е применливо ^e
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	>3,0 x 10 ⁷ CFU/ml
<i>Blastocystis hominis</i> ^b	BT1	1,0 x 10 ⁹ копии/ml
<i>Cryptosporidium parvum</i> ^b	Iowa	6,1 x 10 ⁹ копии/ml
<i>Giardia lamblia</i> ^b	Portland-1	3,05 x 10 ⁹ копии/ml
<i>Entamoeba histolytica</i> ^b	ATCC 30459D	4,9 x 10 ⁶ копии/ml

^a Строго анаеробна бактерија.

^b Тестирана како геномска ДНК.

- с Клинички примерок.
- д Концентрацијата е непозната за клиничките примероци на астровирус што беа добиени од KUL; вредностите на прагот на циклусот според анализата KUL беа во опсегот од 12 до 27.
- е Концентрацијата е непозната за клиничките примероци на саповирус што беа добиени од KUL; вредностите на прагот на циклусот според анализата KUL беа во опсегот од 19 до 23.

21.3 Аналитичка реактивност (инклузивност)

Аналитичката реактивност на тестот Xpert Norovirus беше проценета во однос на триесет и еден генотип што ги претставуваат двете геногрупи на норовирусот (GI и GII). Триесет и едниот сој на норовирус проценети во оваа студија беа тестирани близу до концентрацијата на границата на откривање на анализата (Табела 9). По три копии беа тестирани за секој сој.

Табела 9. Резултати за аналитичката реактивност на тестот Xpert Norovirus

Сој на норовирус	Проценета концентрација (копии/ml) ^a	Резултат	
		GI	GII
GI.1	9,0 x 10 ⁶	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.2	3,7 x 10 ⁸	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.3	1,4 x 10 ⁶	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.4	1,0 x 10 ⁵	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.5 ^b	2,5 x 10 ⁵	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.6 ^b	2,5 x 10 ⁵	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.7 ^b	2,5 x 10 ⁵	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.8	3,7 x 10 ⁵	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GI.14	3,0 x 10 ⁶	ПОЗИТИВЕН	НЕГАТИВЕН
GII.1	3,6 x 10 ⁶	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.2	1,1 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.3 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.4 (2006a)	1,2 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.4 (2006b)	2,4 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.4 (2008)	4,3 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.4 (2009) New Orleans	1,7 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.4 (2010)	9,6 x 10 ⁴	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.4 (2012) Sydney	1,2 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.5 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.6 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.7	8,0 x 10 ⁴	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.8 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.9 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.10 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН

Сој на норовирус	Процентна концентрација (копии/ml) ^a	Резултат	
		GI	GII
GII.11	2,6 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.12	5,7 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.13	6,9 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.14	1,5 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.15	1,7 x 10 ⁵	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.16 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН
GII.17 ^b	1,3 x 10 ³	НЕГАТИВЕН	ПОЗИТИВЕН

^a Беше дадена проценета концентрација или титар врз основа на вредност на прагот на циклусот (поради тешкотијата во одгледувањето на честичките на норовирус, не може да се даде точна концентрација). Вредноста на прагот на циклусот за секој клинички примерок во студијата на инклузивност беше екстраполирана на титарот добиен од студијата за границата на откривање за доброкарактеризирани примероци на GI и GII со користење стандардна крива на циклусот на поделба на клетката.

^b За овие соеви се користеа голи транскрипти на РНК, во моментот на тестирањето не беа достапни клинички примероци.

21.4 Студија на интерферирачки супстанции

Потенцијално интерферирачките супстанции што може да се присутни во столицата беа проценети директно во однос на резултатите од тестот Xpert Norovirus. Потенцијално интерферирачките супстанции вклучуваа хемоглобин, муцин, холестерол, триглицериди и цела крв, плус дополнителни ендогени и егзогени супстанции наведени во Табела 10.

Негативните примероци беа тестирани во копии од 8 за секоја супстанција во матрица на негативна столица за да се одреди ефектот на резултатите од контролата на обработката на примероците (SPC). Позитивните примероци беа тестирани во копии од 8 по супстанција со еден клинички изолат на норовирус GI и еден клинички изолат на норовирус GII во близина на границата на откривање.

Сите резултати беа споредени со позитивните и негативните контроли подготвени во матрица на негативна столица. За сите важечки позитивни и негативни контролни примероци беа добиени точни извештаи со користење на тестот Xpert Norovirus.

Инхибицијата на тестот Xpert Norovirus беше забележана во присуство на бензалкониум хлорид (1 % маса/волумен, 0,2 % маса/волумен и 0,04 % маса/волумен). Лажно негативни резултати од тестот беа добиени за целта на норовирус GII при (1 % маса/волумен) бензалкониум хлорид. Во присуство на бариум сулфат (5 % маса/маса), беше забележан статистички значителен инхибиторен ефект на прагот на циклусот на норовирус GII кај позитивните примероци во однос на контролата (p-вредност <0,05). Не беше забележан статистички значителен ефект на прагот на циклусот на норовирус GII во однос на контролата во присуство на бариум сулфат (1 % маса/маса).

Не беа утврдени други потенцијални интерферирачки супстанции со инхибиторен ефект и не беа пријавени лажно негативни резултати за овие супстанции.

Табела 10. Потенцијално интерферирачки супстанции кај Xpert Norovirus

Ендогени супстанции		
Супстанција	Опис/активна состојка	Тестирана концентрација
Холестерол	Фекална маснотија/холестерол	5 % маса/волумен
Хемоглобин	Човечки хемоглобин	12,5 % маса/волумен
Муцин	прочистен протеин на муцин	5 % маса/волумен
Стеаринска киселина/ палмитинска киселина (1:1)	Масни киселини/ стеринска киселина, палмитинска киселина	5 % маса/маса

Ендогени супстанции		
Триглицерид	Мешавина на фекална маснотија/триглицерид	5 % маса/волумен
Цела крв	Човечка цела крв	10 % волумен/волумен
Егзогени супстанции		
Супстанција	Опис/активна состојка	Тестирана концентрација
Ацетаминофен	Ацетаминофен	5 % маса/волумен
Амоксицилин	Антибиотик/амоксицилин	5 % маса/волумен
Ампицилин	Сол на ампицилин натриум	152 µmol/l
Аспартам	Аспартам	5 % маса/волумен
Бариум сулфат	Медиум за контраст/ бариум сулфат	5 % маса/маса, 1 % маса/маса
Комерцијален алкохол на бензалкониум хлорид	Антисептични марамчиња/ бензалкониум хлорид во етанол	1 %, 0,2 %, 0,04 % маса/волумен
Бизмут супсалицилат	Бизмут (III) супсалицилат (активна состојка во Peptobismol)	1 % маса/волумен
CaCO ₃	Калциум карбонат	5 % маса/волумен
Хидрокортизон	Хидрокортизон	50 % маса/волумен
Ибупрофен	Ибупрофен	5 % маса/волумен
Имодиум	Лоперамид HCl	5 % волумен/волумен
Каоpectate	Attapulgate	5 mg/ml
Метронидазол	Метронидазол	5 % маса/волумен
Mycostatin	Нистатин	50 % маса/маса
Naprosyn	Напроксен натриум	2,2 µmol/ml
Novaluzid	Mg(OH) ₂ , Al(OH) ₃ и MgCO ₃	5 % маса/волумен
Полимиксин Б сулфат бацитрин цинк	Полиспорин/полимиксин Б сулфат и бацитрацин цинк	50 % маса/волумен
Pursennid	Сенагликозиди	5 % маса/волумен
Лаксатив од минерално масло Rexall	Минерално масло	50 % волумен/волумен

21.5 Студија за вкрстена контаминација

Направена е студија за да се покаже дека вградените патрони за еднакратна употреба GeneXpert спречуваат вкрстена контаминација кај циклус со негативни примероци проследен со многу високопозитивни примероци во истиот модул на GeneXpert. Студијата се состоеше од негативен примерок обработен во истиот модул на GeneXpert, по што веднаш следуваеше високопозитивен примерок на норовирус GI. Шемата на тестирање беше повторена 21 пат меѓу два модули на GeneXpert за вкупно 42 циклуси за 20 позитивни и 22 негативни примероци. За сите 19 позитивни примероци беа добиени точни извештаи **НОРОВИРУС GI НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GI NOT DETECTED); НОРОВИРУС GII Е ОТКРИЕН (NORO GII DETECTED)**, а за еден позитивен примерок беше добиен извештај **ГРЕШКА (ERROR)**. За сите 22 негативни примероци беа добиени точни извештаи **НОРОВИРУС GI НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GI NOT DETECTED); НОРОВИРУС GII НЕ Е ОТКРИЕН (NORO GII NOT DETECTED)**.

22 Репродуцибилност

Панел од 7 примероци со променливи концентрации на норовирус GI и норовирус GII беше тестиран двапати во пет различни денови од страна на двајца различни оператори, во секој од трите центри (7 примероци x 2 пати/ден x 5 дена x 2 оператори x 3 центри). Една серија од патроните за тестирање Хpert Norovirus се користеше во секој од трите центри за тестирање. Тестот Хpert Norovirus беше направен според постапката на тестот Хpert Norovirus. Резултатите се сумирани во Табела 11.

Табела 11. Резиме на резултатите за репродукцибилноста

Идентификациски код на примерокот	Центар 1	Центар 2	Центар 3	Вкупно
Негативен	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (60/60)
GI - Високо негативен	30,0 % (6/20)	15,0 % (3/20)	30,0 % (6/20)	25,0 % (15/60)
GI - Ниско позитивен	100 % (20/20)	85,0 % (17/20)	95,0 % (19/20)	93,3 % (56/60)
GI - Умерено позитивен	100 % (19/19)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	100 % (59/59) ^a
GII - Високо негативен	25,0 % (5/20)	30,0 % (6/20)	35,0 % (7/20)	30,0 % (18/60)
GII - Ниско позитивен	100 % (20/20)	95,0 % (19/20)	90,0 % (18/20)	95,0 % (57/60)
GII - Умерено позитивен	95,0 % (19/20)	100 % (20/20)	100 % (20/20)	98,3% (59/60)

^a Еден примерок 2x неодреден

Репродуцибилноста на тестот Хpert Norovirus беше проценета и во однос на флуоресцентниот сигнал изразен во вредности на прагот на циклусот за секоја откриена цел. Средната вредност, стандардната девијација (SD) и коефициентот на варијација (CV) меѓу-центрите, меѓу-деновите, и меѓу-операторите за секој член на панелот се претставени во Табела 12.

Табела 12. Резиме на податоците за репродукцибилноста

Примерок	Канал на анализа (аналит)	N ^a	Среден праг на циклусот	Меѓу-центар		Меѓу-ден		Меѓу-оператор		Во рамки на-анализа		Вкупно	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Негативен	Контрола на обработката на примерокот (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 - Високо негативен	GI	60	39,4	0	0	0,46	1,2	0	0	1,80	4,6	1,86	4,7
GI - Ниско позитивен	GI	59	37,9	0,29	0,8	0	0	0,36	1,0	1,03	2,7	1,13	3,0
GI - Умерено позитивен	GI	57	34,7	0,09	0,2	0,07	0,2	0	0	0,41	1,2	1,01	1,2
GII - Високо негативен	GII	54	38,9	0	0	0	0	0,77	2,0	1,77	4,5	1,93	5,0
GII - Ниско позитивен	GII	60	37,3	0	0	0	0	0,58	1,6	1,33	3,6	1,45	3,9
GII - Умерено позитивен	GII	59	34,3	0,22	0,6	0	0	0	0	0,45	1,3	0,50	1,5

^a Резултати со вредности на прагот на циклусот кои не се нула од 60

^b n=3 примероци со нетипични вредности (2 GI Умерено позитивен и 1 GII Умерено позитивен) кои беа повеќе од 5 стандардни девијации од средната вредност се сметаа како примероци со нетипични вредности и беа отстранети од анализата.

23 Прецизност на системот на инструменти

Беа спроведена интерна студија на прецизноста за да се спореди резултатот на системите на инструменти GeneXpert Dx и GeneXpert Infinity. Панел од 7 примероци со променливи концентрации на норовирус GI и норовирус GII беше тестиран во 12 различни денови од страна на двајца оператори. Секој оператор спроведе четири циклуси на секој панел од примероци на ден на секој од двата системи на инструменти (7 примероци x 4 пати/ден x 12 дена x 2 оператори x 2 системи на инструменти). За студијата беа употребени три серии од патроните за тестирање Xpert Norovirus. Тестот Xpert Norovirus беше направен според постапката на Xpert Norovirus. Резултатите се сумирани во Табела 13.

Табела 13. Резиме на резултатите за прецизноста на системот на инструменти (Dx во однос на Infinity)

Примерок	GeneXpert Dx			Infinity			% на вкупна усогласеност по примерок
	Оператор 1	Оператор 2	Inst	Оператор 1	Оператор 2	Inst	
Негативен	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (192/192)
GI - Високо негативен	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 - Ниско позитивен	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)

Примерок	GeneXpert Dx			Infinity			% на вкупна усогласеност по примерок
	Оператор 1	Оператор 2	Inst	Оператор 1	Оператор 2	Inst	
GI - Умерено позитивен	100 % ^a (47/47)	100 % (48/48)	100 % (95/95)	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (191/191)
GII - Високо негативен	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 - Ниско позитивен	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)
GII - Умерено позитивен	100 % (48/48)	100 % (48/48)	100 % (96/96)	100 % (48/48)	100% ^b (47/47)	100 % (95/95)	100 % (191/191)

^a Еден примерок на Умерено позитивен GI не е тестиран.

^b Еден примерок на Умерено позитивен GII неодреден и не е повторно тестиран.

Прецизноста на тестот Xpert Norovirus беше проценета и во однос на флуоресцентниот сигнал изразен во вредности на прагот на циклусот за секоја откриена цел. Средната вредност, стандардната девијација (SD) и коефициентот на варијација (CV) меѓу-инструментите, меѓу-сериите, меѓу-деновите, меѓу-операторите и во рамки на-анализите за секој член на панелот се претставени во Табела 14.

Табела 14. Резиме на податоците за прецизноста

Примерок	Канал на анализа (аналит)	N ^a	Среден праг на циклусот	Меѓу-инструмент		Меѓу-серија		Меѓу-ден		Меѓу-оператор		Во рамки на-анализа		Вкупно	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Негативен	Контрола на обработката на примерокот (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 - Високо негативен	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 - Ниско позитивен	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 - Умерено позитивен	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 - Високо негативен	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 - Ниско позитивен	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 - Умерено позитивен	GII	191	34,3	0	0	0,09	0,2	0	0	0,17	0,5	0,42	1,2	0,46	1,3

^a Резултати со вредности на прагот на циклусот кои не се нула од 192.

24 Референци

1. 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.
2. Mead PS, et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):607-625.

3. 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.
4. Johnston CP, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial Norovirus outbreak. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(5):534-540.
5. 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.
6. 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.
7. Straub TM, et al. In vitro cell culture infectivity assay for human noroviruses. *Emerg Inf Dis*. 2007; 13(3): 396-403.
8. CDC. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(No. RR-3):1-15.
9. 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.
10. 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 (refer to latest edition, available at <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 (refer to latest edition, available at <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 Локации на седиштата на Cepheid

Корпоративно седиште

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Европско седиште

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

26 Техничка помош

Соберете ги следните информации пред да стапите во контакт со одделот за техничка поддршка на Cepheid:

- Име на производот
- Број на серијата
- Сериски број на инструментот
- Пораки за грешка (ако има)
- Верзија на софтверот и, ако е применливо, број на ознаката за сервис на компјутерот

Информации за контакт

Соединети Држави


















Телефон: + 1 888 838 3222
Е-пошта: techsupport@cepheid.com

Франција

Телефон: + 33 563 825 319
Е-пошта: support@cepheideurope.com

Информациите за контакт за сите канцеларии за техничка поддршка на Cepheid се достапни на нашата интернет-страница: www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

27 Табела на симболи

Симбол	Значење
	Каталoшки број
	Медицински уред за <i>ин витро</i> дијагностика
	Да не се употребува повторно
	Шифра на серијата
	Погледнете го упатството за употреба
	Внимание
	Производител
	Земја на производство
	Содржи доволно за <i>n</i> тестови
	Контрола
	Рок на траење
	Ознака CE – Европска сообразност
	Ограничување на температурата
	Биолошки ризици
	Предупредување
	Овластен претставник во Швајцарија
	Увозник



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Шведска



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



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



28 Историја на ревизии

Дел	Опис на промената
Табела на симболи	Додадени се CH REP и симболите и дефинициите на увозникот во табелата за симболи. Додадени се CH REP и информации за увозникот со адреса во Швајцарија.
Историја на ревизии	Ажурирана е табелата Историја на ревизии.