

Xpert® Flu

REF GXFLU-10A

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

Neo-Synephrine[®] is a trademark of Bayer Healthcare, LLC.

Zicam[®] is a trademark of Zicam, LLC.

This product is licensed under US Patent No. 5,851,767 and corresponding claims of any non-US counterpart(s) thereof.

This product is sold under license from bioMérieux under US Patent No. 6,156,507 and corresponding claims of any non-US counterpart(s) thereof.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patents Nos. 6,787,338; 6,503,720 and 6,303,305, and claims 9, 10, 11, 56, 76, 80 and 107 of U.S. Patent No. 6,174,670, and corresponding claims in patents and patent applications outside the United States, owned by the University of Utah Research Foundation and licensed to Idaho Technology, Inc., to use only this amount of product and only in an instrument marketed, distributed, sold, leased or otherwise transferred using a Cepheid trademark. No right is conveyed, expressly, by implication or estoppel, under any other patent or patent claims owned by the University of Utah Research Foundation or Idaho Technology, Inc. Without limiting the foregoing, no right, title or license is herein granted with respect to the uses that are proprietary to Idaho Technology or the University of Utah Research Foundation of fluorescence double stranded nucleic acid binding dyes, specifically including but not limited to SYBR[®] Green I, LCGreen[®] I, or LCGreen[®] Plus.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289, owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert[®] instrument. No right under U.S. Patent No. 7,449,289 is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

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

Copyright © Cepheid 2014. All rights reserved.



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EUA

Telephone: +1 408.541.4191

Fax: +1 408.541.4192

Xpert[®] Flu

Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

1 Marca registrada

Xpert[®] Flu

2 Nome comum ou usual

Xpert Flu Assay

3 Aplicação

O Cepheid Xpert[®] Flu Assay, executado no GeneXpert[®] Instrument Systems, é um ensaio RT-PCR automatizado, multiplex em tempo real destinado à detecção e diferenciação qualitativa *in vitro* do RNA dos vírus do Influenza A, Influenza B e Influenza H1N1 2009. O Xpert Flu Assay usa amostras de lavagens ou aspirados nasais e “swabs” nasofaríngeos coletados de pacientes com sinais e sintomas de infecção respiratória em conjunto com fatores de risco clínicos e epidemiológicos. O Xpert Flu Assay destina-se a ajudar no diagnóstico da influenza.

Os resultados negativos não excluem a infecção por vírus influenza e não devem ser usados como base única para o tratamento ou outras decisões sobre o atendimento dos pacientes.

As características de desempenho para a influenza A foram estabelecidas durante a temporada da influenza de 2009/2010, quando o H1N1 2009 era o vírus influenza A predominante em circulação. As características de desempenho para influenza A foram confirmadas quando o influenza A/H3 e o influenza A/2009 H1N1 foram os vírus de influenza predominantes em circulação (2009-2010, 2010-2011 e 2011-2012). Quando há outros vírus influenza A emergindo, as características de desempenho podem variar.

Se houver suspeita de um novo vírus influenza A com base em critérios vigentes de rastreamentos clínicos e epidemiológicos recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser coletadas com as precauções apropriadas para o controle da infecção por novos vírus influenza virulentos e enviadas para os departamentos de saúde estaduais ou locais para serem testadas. Não se devem realizar culturas virais nesses casos a não ser que uma instalação BSL 3+ (nível de biossegurança 3+) esteja disponível para receber as amostras e fazer as culturas.

4 Resumo e explicação

Influenza (ou gripe) é uma infecção viral contagiosa do trato respiratório, que ocorre frequentemente no inverno. A transmissão da influenza ocorre principalmente por via aérea (isto é, através da tosse e de espirros). Os sintomas normalmente incluem febre, calafrios, cefaléia, mal-estar, tosse e congestão dos seios da face. Podem também ocorrer sintomas gastrointestinais (por ex. náusea, vômitos ou diarreia), principalmente em crianças, mas são menos comuns. Os sintomas geralmente aparecem em até dois dias da exposição a um indivíduo infectado. Uma pneumonia bacteriana secundária pode se desenvolver como complicação depois de uma infecção por influenza, causando um aumento de morbidez e mortalidade em populações pediátricas, idosas e imunocomprometidas.^{1,2}

Os vírus influenza são classificados nos tipos A, B e C, sendo que os dois primeiros causam a maioria das infecções em seres humanos. O vírus influenza A é o tipo mais comum de vírus da influenza em seres humanos, é geralmente responsável por epidemias de gripe sazonais e tem o potencial de causar pandemias. Os vírus influenza A também podem infectar animais como aves, porcos e cavalos. As infecções pelo vírus influenza B são geralmente restritas aos seres humanos e é mais raro causarem epidemias. Os vírus influenza A são subdivididos em subtipos com base em duas proteínas de superfície: a hemaglutinina (H) e a neuraminidase (N). A gripe sazonal é normalmente causada por vírus portadores de hemaglutininas subtipos H1, H2 ou H3, combinados com neuraminidase subtipos N1 ou N2, p.ex. tipo H3N2. Em adição aos vírus de gripe sazonal já em circulação, uma nova cepa de H1N1, surgida no México, foi identificada em humanos no início de 2009.³

Programas de vigilância ativa em conjunto com precauções para o controle de infecções são componentes importantes na prevenção da transmissão da influenza. O uso de testes que proporcionam resultados rápidos para identificar e diferenciar o agente infectante em pacientes com a gripe sazonal e com a gripe H1N1 2009 é também um fator importante para o controle eficaz da influenza, para a escolha adequada de tratamento e para a prevenção de surtos generalizados de influenza.

5 Princípio do procedimento

O Xpert Flu Assay é um teste diagnóstico automatizado *in vitro* para a detecção qualitativa dos vírus influenza A, influenza B e do subtipo H1N1 2009 do influenza A. O teste é realizado nos GeneXpert® Instrument Systems da Cepheid.

Os GeneXpert Instrument Systems automatizam e integram a purificação de amostras, a amplificação de ácidos nucleicos e a detecção da sequência-alvo em amostras simples ou complexas utilizando testes por RT-PCR e PCR em tempo real. Os sistemas são constituídos por um instrumento, um computador e software pré-carregado para execução de testes e visualização dos resultados. Os sistemas requerem a utilização de cartuchos GeneXpert descartáveis, de utilização única que contêm os reagentes para RT-PCR e PCR e onde decorrem os processos de RT-PCR e PCR. Dado que os cartuchos são independentes, é minimizada a contaminação cruzada entre amostras. Para uma descrição completa dos sistemas, consulte o manual de instruções do GeneXpert Instrument System.

O Xpert Flu Assay contém reagentes para a detecção e diferenciação do influenza A, influenza B e do subtipo H1N1 2009 do influenza A diretamente a partir de amostras de aspirados e lavagens nasais (AN/LN), e de “swabs” nasofaríngeos (NF) de pacientes com sinais e sintomas de infecção respiratória. Também estão incluídos no cartucho um Controle de processamento da amostra (CPA) e um Controle de verificação da sonda (CVS). O CPA é um controle do processamento adequado dos vírus-alvo e para monitorar a presença de inibidores na PCR. O controle de verificação da sonda (CVS) verifica a reidratação dos reagentes, o preenchimento do tubo da PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante.

6 Reagentes e instrumentos

6.1 Materiais fornecidos



O kit Xpert Flu Assay contém reagentes em quantidade suficiente para o processamento de 10 espécimes ou amostras para controle de qualidade. O kit contém o seguinte:

Cartuchos do Xpert Flu com tubos de reação integrados	10
• Esfera 1, Esfera 2 e Esfera 3 (liofilizado)	1 de cada por cartucho
• Reagente de lise (hidroclorato de guanidina)	2,0 ml por cartucho
• Reagente de lavagem	0,5 ml por cartucho
• Reagente de eluição	2,0 ml por cartucho
Bolsa de reagente Xpert Flu	1 por kit
• Reagente de ligação (etanol)	10 × 1,0 ml por bolsa
Pipetas de transferência descartáveis de 300 µl	2 sacos de 12 por kit
CD	1 por kit
• Arquivo de definição do ensaio (Assay Definition File, ADF) - para os sistemas GeneXpert Dx e Infinity	
• Instruções para importar ADF no software GeneXpert	
• Folheto informativo	

Nota: Folhetos de Dados de Segurança (SDS - Safety Data Sheets) estão disponíveis no www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com na guia **SUPPORT**.

Nota: A seroalbumina bovina (BSA - bovine serum albumin) nas esferas deste produto foi produzida e fabricada exclusivamente a partir de plasma bovino proveniente dos Estados Unidos. Os animais não foram alimentados com nenhuma proteína ruminante ou outra proteína animal; os animais passaram por testes pré e post-mortem. Durante o processamento, não ocorreu nenhuma mistura do material com materiais de outro animal.

7 Armazenamento e manuseio



- Armazene os cartuchos e reagentes Xpert Flu Assay a 2 °C–28 °C até a data de validade expressa na etiqueta.
- Não utilize nenhum reagente que esteja turvo ou com alteração de cor.
- Não utilize um cartucho que tenha vazado.



- Não use reagentes ou cartuchos que tenham ultrapassado o prazo de validade.

8 Materiais necessários mas não fornecidos

- GeneXpert Instrument System (o número de catálogo varia de acordo com a configuração): GeneXpert Instrument, computador com o software de propriedade exclusiva da GeneXpert versão 4.0 ou superior, leitor de código de barras e manual de instruções do GeneXpert Instrument System.
- São necessários módulos de seis cores.
- Impressora : Consulte o manual de instruções apropriado do GeneXpert Instrument System para obter as diretrizes de compatibilidade.

9 Materiais disponíveis mas não fornecidos

- Kit para coleta nasal, número de catálogo Cepheid NASL-100N-100.
- Controles de vírus inativados da ZeptoMetrix, n.º de catálogo NATFLUA/B-6MC e n.º de catálogo NATFLUAH1N1-6MC, como controles positivos externos, e n.º de catálogo NATCXVA9-6MC (Coxsackie vírus) como controle negativo externo.

10 Advertências e precauções

- Para Uso em Diagnóstico *In Vitro*.



- Trate todas as amostras biológicas, incluindo os cartuchos usados, como sendo capazes de transmitir agentes infecciosos. Dado que é frequentemente impossível saber quais as amostras biológicas que poderão ser infecciosas, todas deverão ser tratadas aplicando as precauções padrão. Orientações para o manuseio de amostras estão disponíveis nos Centers for Disease Control and Prevention^{4,5} e no Clinical and Laboratory Standards Institute (anteriormente National Committee for Clinical Laboratory Standards) dos EUA).⁶
- Siga os procedimentos de segurança de sua instituição para manuseio de produtos químicos e amostras biológicas.
- O ensaio foi validado com o software Cepheid GeneXpert versão 4.0 ou posterior. A Cepheid vai validar as futuras versões do software para uso com o Xpert Flu Assay.
- Caso se suspeite de infecção com um novo vírus de influenza A baseada em rastreamentos clínicos e epidemiológicos atuais recomendados pelas autoridades de saúde pública, as amostras devem ser coletadas com as devidas precauções para o controle da infecção por novos vírus de influenza virulentos e enviadas para os departamentos de saúde estaduais ou locais para serem testadas. A cultura viral não deve ser tentada nesses casos a não ser que uma instalação com segurança biológica 3+ esteja disponível para receber e fazer as amostras de culturas.
- As características de desempenho deste teste foram estabelecidas somente com os tipos de amostra listados na Seção 3, Aplicação. O desempenho deste ensaio com outros tipos de espécimes ou amostras não foi avaliado.
- A coleta, armazenagem e transporte corretos das amostras são essenciais para resultados corretos.
- Armazene os reagentes de ensaio como indicado em suas etiquetas individuais.
- Evite contaminação cruzada e microbial no kit de reagentes. Siga os Procedimentos Padrão para Laboratório.
- Não misture reagentes de kits com diferentes números de lote.
- Siga os procedimentos de segurança da sua instituição para trabalhar com produtos químicos e manusear amostras biológicas.
- Não substitua os reagentes Xpert Flu Assay por outros reagentes.
- Não abra a tampa do cartucho Xpert Flu Assay, exceto ao adicionar a amostra e o reagente.
- Não utilize um cartucho que tenha caído ou sido agitado depois de ter adicionado a amostra e o reagente.
- Não utilize um cartucho que tenha um tubo de reação danificado.
- Cada cartucho de utilização única Xpert Flu Assay é utilizado para processar apenas um teste. Não reutilize cartuchos usados.
- Consulte a equipe de descarte ambiental de sua instituição para o descarte apropriado de cartuchos usados que podem conter material amplificado e reagentes não usados. Este material pode apresentar características de resíduos perigosos segundo a Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) - Lei federal de conservação e recuperação de recursos da EPA (Environmental Protection Agency – Agência de Proteção Ambiental) que tenham requisitos específicos para descarte. Verificar as regulamentações estaduais e locais, uma vez que estas poderão diferir das regulamentações federais de eliminação de resíduos. As instituições devem verificar os requisitos de descarte de resíduos perigosos dos seus países.
- O reagente de lise contém hidrócloro de guanidina (H302, H315, H319) que é irritante para os olhos e pele, exigindo proteção adequada.
- O reagente de ligação contém etanol (H303, H226, H315, H320) que é um líquido inflamável; mantenha longe do calor, chamas e superfícies quentes.



11 Coleta, transporte e armazenamento de amostras

As amostras de AN/LN (aspirados e lavagens nasais) ou de “swabs” NF (nasofaríngeos) podem ser coletadas de acordo com os procedimentos padrão da instituição usuária e colocadas em meio de transporte universal (tubos UTM – Universal Transport Medium – de 3 ml).



As amostras devem ser transportadas sob temperaturas entre 2 °C e 8 °C. Amostras podem ser armazenadas por até 72 horas sob 2 °C a 8 °C antes de serem processadas.

12 Procedimento

12.1 Preparação do cartucho

Importante: Inicie o teste dentro de 60 minutos após a amostra e o reagente terem sido adicionados ao cartucho.

Para amostras de “swabs” NF:

1. Retire o cartucho e os reagentes da embalagem.
2. Misture a amostra invertendo o tubo UTM cinco vezes.
3. Abra a tampa do cartucho. Usando uma pipeta de transferência limpa (fornecida), transfira 300 µl de UTM para a câmara com a abertura grande no cartucho.

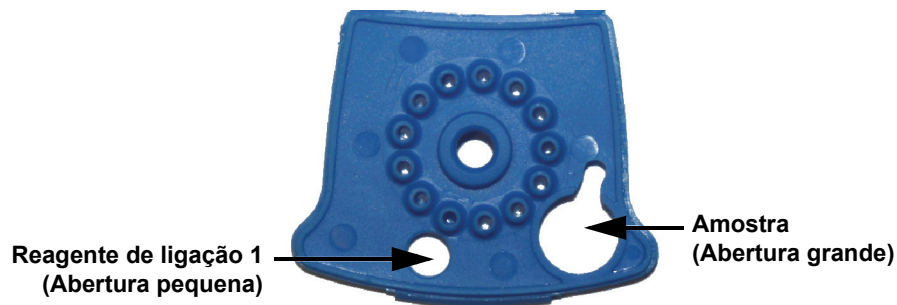


Figura 1. Cartucho Xpert Flu Assay (vista superior)

4. Distribua o reagente 1 de liga na câmara do cartucho com a abertura pequena. Aperte a ampola até que todo o seu conteúdo tenha sido adicionado ao cartucho.
5. Feche a tampa do cartucho.

Para amostras de AN/LN (aspirados e lavagens nasais):

1. Usando uma pipeta de transferência limpa de 300 µl (fornecida), transfira 600 µl da amostra (pipetando 300 µl duas vezes) para o tubo UTM de 3 ml e então tampe o tubo.
2. Misture a amostra invertendo o tubo cinco vezes.
3. Retire o cartucho e os reagentes da embalagem.
4. Abra a tampa do cartucho. Usando uma pipeta limpa de transferência de 300 µl (fornecida), transfira 300 µl da amostra diluída para a câmara com a abertura grande no cartucho.
5. Distribua o reagente 1 de liga na câmara do cartucho com a abertura pequena. Aperte a ampola até que todo o seu conteúdo tenha sido adicionado ao cartucho.
6. Feche a tampa do cartucho.

12.2 Iniciar o teste

Importante: Antes de iniciar o teste, certifique-se de que o arquivo de definição do Xpert Flu Assay foi importado para o software.

Esta seção lista as etapas pré-definidas para a operação do GeneXpert Instrument System. Para obter instruções detalhadas, consulte o Manual de instruções do GeneXpert Instrument System.

Nota: Os passos a seguir poderão ser diferentes se o administrador do sistema tiver alterado o fluxo de trabalho pré-definido do sistema.

1. Ligue o instrumento GeneXpert:
 - Se estiver usando o instrumento GeneXpert Dx, primeiramente ligue o instrumento e depois ligue o computador. O software do GeneXpert iniciará automaticamente ou poderá necessitar de um clique duplo no ícone do software GeneXpert Dx na área de trabalho do Windows®.
 - ou
 - Se estiver utilizando o instrumento GeneXpert Infinity, ligue o instrumento. O software do GeneXpert iniciará automaticamente ou poderá necessitar de um clique duplo no ícone do software GeneXpert Dx na área de trabalho do Windows®.
2. Inicie a sessão no software do GeneXpert Instrument System utilizando o seu nome de usuário e senha.
3. Na janela GeneXpert System, clique em **Criar teste** (GeneXpert Dx) ou **Orders (Solicitações)** e **Order Test (Solicitar teste)** (Infinity). A janela Create Test (Criar teste) abrirá.
4. Leia, com o leitor digital, a ID do paciente (opcional). Se digitar a ID do paciente, certifique-se de fazê-lo corretamente. A ID do paciente é associada com os resultados do teste e é exibida na janela View Results (Visualizar resultados).
5. Faça a leitura digital ou digite a ID da amostra. Se digitar a ID da amostra, certifique-se de fazê-lo corretamente. A ID da amostra é associada com os resultados do teste e é exibida na janela View results (Visualizar resultados).
6. Faça a leitura do código de barras no cartucho do Xpert Flu Assay. Utilizando as informações do código de barras, o software preencherá automaticamente as caixas dos seguintes campos: Selecione Ensaio, ID do lote do reagente, N° de série do cartucho e Prazo de validade.

Nota: Se o código de barras no cartucho do Xpert Flu não for lido digitalmente, repita o teste com um novo cartucho.

7. Clique em **Iniciar teste** (GeneXpert Dx) ou **Submit (Enviar)** (Infinity). Introduza a sua senha na caixa de diálogo que aparece.
8. Para o GeneXpert Infinity System: Coloque o cartucho na esteira rolante. O cartucho será automaticamente carregado, o teste será executado e o cartucho usado será colocado no recipiente para resíduos.
- ou
- Para o GeneXpert Dx Instrument:
 - A. Abra a porta do módulo do instrumento com a luz verde piscando e carregue o cartucho.
 - B. Feche a porta. O teste inicia-se e a luz verde para de piscar. Quando o teste termina, a luz é apagada.
 - C. Espere até que o sistema libere a trava da porta antes de abrir a porta do módulo e retirar o cartucho.
 - D. Os cartuchos usados devem ser descartados nos recipientes apropriados para resíduos de amostras, de acordo com as práticas padrão da sua instituição.

13 Visualização e impressão de resultados

Esta seção discrimina as etapas básicas para a visualização e a impressão dos resultados. Para obter instruções detalhadas, consulte o Manual de instruções do GeneXpert Instrument System.

1. Clique no ícone **View Results (Ver resultados)** para visualizar os resultados.
2. Após completar o teste, clique o botão **Report** na janela de Visualizar Resultados para visualizar e/ou gerar o arquivo PDF do relatório.

14 Controle de qualidade

14.1 Controles de qualidade integrados

CONTROL

Cada teste inclui um controle de processamento da amostra (CPA) e um controle de verificação da sonda (CVS).

- **Controle de processamento da amostra (CPA)** – Assegura que a amostra foi processada corretamente. O CPA é um Armored RNA® sob a forma de uma microesfera seca que está incluída em cada cartucho para verificar o processamento adequado dos vírus da amostra. O CPA verifica se ocorreu a lise dos vírus influenza quando presentes e verifica se o processamento da amostra foi adequado. Além disso, este controle detecta a inibição associada à amostra das RT-PCR e PCR. O CPA deve ser positivo em amostras negativas e pode ser negativo ou positivo em amostras positivas. O PCC será aprovado se ele satisfizer o critério de aceitação atribuído.
- **Controle de verificação da sonda (CVS)** – Antes do início da PCR, o GeneXpert Instrument System mede o sinal de fluorescência das sondas para monitorar a reidratação da microesfera, o preenchimento do tubo de reação, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. O CVS é aprovado se preencher os critérios de aceitação validados.
- **Controles externos** – Devem ser utilizados controles externos de acordo com as exigências de organizações de credenciamento locais, estaduais e federais, conforme seja aplicável.

15 Interpretação dos resultados

Os resultados são automaticamente interpretados pelo GeneXpert Instrument System por meio da medição de sinais fluorescentes e algoritmos de cálculo integrados, e são apresentados de forma clara na janela View Results (Ver resultados). Os resultados possíveis são. Os resultados possíveis estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Xpert Flu Assay Resultados e interpretações

Resultado	Interpretação
POSITIVO para o influenza A; NÃO FOI DETECTADO O H1N1 2009; NEGATIVO para o influenza B Consulte Figure 2.	RNA-alvo do influenza A detectado; RNA-alvo do H1N1 2009 não detectado; RNA-alvo do influenza B não detectado. <ul style="list-style-type: none"> • O alvo do influenza A tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. • SPC—NA (não se aplica); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo do Flu A poder interferir com este controle. • Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.
POSITIVO para o influenza A; DETECTADO o H1N1 2009; NEGATIVO para o influenza B Consulte Figure 3.	RNA-alvo do influenza A detectado; RNA-alvo do H1N1 2009 detectado; RNA-alvo do influenza B não detectado. <ul style="list-style-type: none"> • O alvo do influenza A tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. • O alvo do H1N1 2009 tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. • SPC—NA (não se aplica); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo do influenza A e do H1N1 2009 pode interferir com este controle. • Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.
NEGATIVO para o influenza A; NÃO FOI DETECTADO o H1N1 2009; POSITIVO para o influenza B Consulte Figure 4.	RNA-alvo do influenza B detectado; RNA-alvo do influenza A não detectado; RNA-alvo do H1N1 2009 não detectado. <ul style="list-style-type: none"> • O alvo do influenza B tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. • SPC—NA (não se aplica); SPC é ignorado porque a amplificação do alvo Flu B poder interferir com este controle. • Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.

Tabela 1. Xpert Flu Assay Resultados e interpretações (Continuação)

Resultado	Interpretação
<p>NEGATIVO para o influenza A; NÃO FOI DETECTADO o H1N1 2009; NEGATIVO para o influenza B</p> <p>Consulte Figure 5.</p>	<p>RNA-alvo do influenza A não detectado; RNA-alvo do H1N1 2009 não detectado; RNA-alvo do influenza B não detectado. SPC satisfaz os critérios de aceitação.</p> <ul style="list-style-type: none"> Os RNAs alvo do influenza A, do H1N1 2009 e do influenza B não foram detectados. SPC—APROVADO; SPC tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.
<p>POSITIVO para o influenza A; NÃO FOI DETECTADO o H1N1 2009; POSITIVO para o influenza B^a</p>	<p>RNA-alvo do influenza A detectado; RNA-alvo do H1N1 2009 não detectado; RNA-alvo do influenza B detectado.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo do influenza A tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. O alvo do influenza B tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. SPC—NA (não se aplica); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo do influenza A e do H1N1 2009 pode interferir com este controle. Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.
<p>POSITIVO para o influenza A; FOI DETECTADO o H1N1 2009; POSITIVO para o influenza B^a</p>	<p>RNA-alvo do influenza A detectado; RNA-alvo do H1N1 2009 detectado; RNA-alvo do influenza B detectado.</p> <ul style="list-style-type: none"> O alvo do influenza A tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. O alvo do H1N1 2009 tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. O alvo do influenza B tem um Ct dentro da faixa válida e ponto final acima da configuração mínima. SPC—NA (não se aplica); o SPC é ignorado porque a amplificação do alvo do influenza A e do H1N1 2009 pode interferir com este controle. Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.
<p>INVÁLIDO</p> <p>Consulte Figure 6 e Figure 7.</p>	<ol style="list-style-type: none"> SPC não satisfaz o critério de aceitação. A presença ou ausência dos RNAs alvo não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Section 16.2, Procedimento de repetição do teste. <ul style="list-style-type: none"> SPC—FALHOU; O resultado do SPC é negativo e o Ct do SPC não está dentro da faixa válida e o ponto final está abaixo da configuração mínima. Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados. <p>ou</p> <ol style="list-style-type: none"> A presença ou ausência do RNA-alvo do H1N1 2009 não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Section 16.2, Procedimento de repetição do teste. <ul style="list-style-type: none"> RNA-alvo do influenza A e do influenza B não detectado e RNA-alvo do H1N1 2009 detectado. SPC—NA (não se aplica); o SPC é ignorado porque um alvo amplificou. Verificação da sonda —APROVADA; todos os resultados de verificação da sonda foram aprovados.

Tabela 1. Xpert Flu Assay Resultados e interpretações (Continuação)

Resultado	Interpretação
ERRO	<p>A presença ou ausência dos RNAs alvos do influenza A, do H1N1 2009 e do influenza B não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Section 16.2, Procedimento de repetição do teste.</p> <ul style="list-style-type: none"> • H1N1 2009—SEM RESULTADO • Influenza A—SEM RESULTADO • Influenza B—SEM RESULTADO • SPC—SEM RESULTADO • Verificação da sonda —FALHOU*; todos ou um dos resultados da verificação da sonda falhou. <p>* Se a verificação da sonda for aprovada, o erro é causado pela ultrapassagem do limite máximo de pressão ou pela falha de um componente do sistema.</p>
SEM RESULTADO	<p>A presença ou ausência dos RNAs alvos do influenza A, do H1N1 2009 e do influenza B não pode ser determinada. Repita o teste de acordo com as instruções na Section 16.2, Procedimento de repetição do teste. SEM RESULTADO indica que não foram coletados dados suficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em andamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • H1N1 2009—SEM RESULTADO • Influenza A—SEM RESULTADO • Influenza B—SEM RESULTADO • SPC—SEM RESULTADO • Verificação da sonda—NA (não se aplica)

a Embora seja possível, este resultado indica uma mistura infecciosa rara.

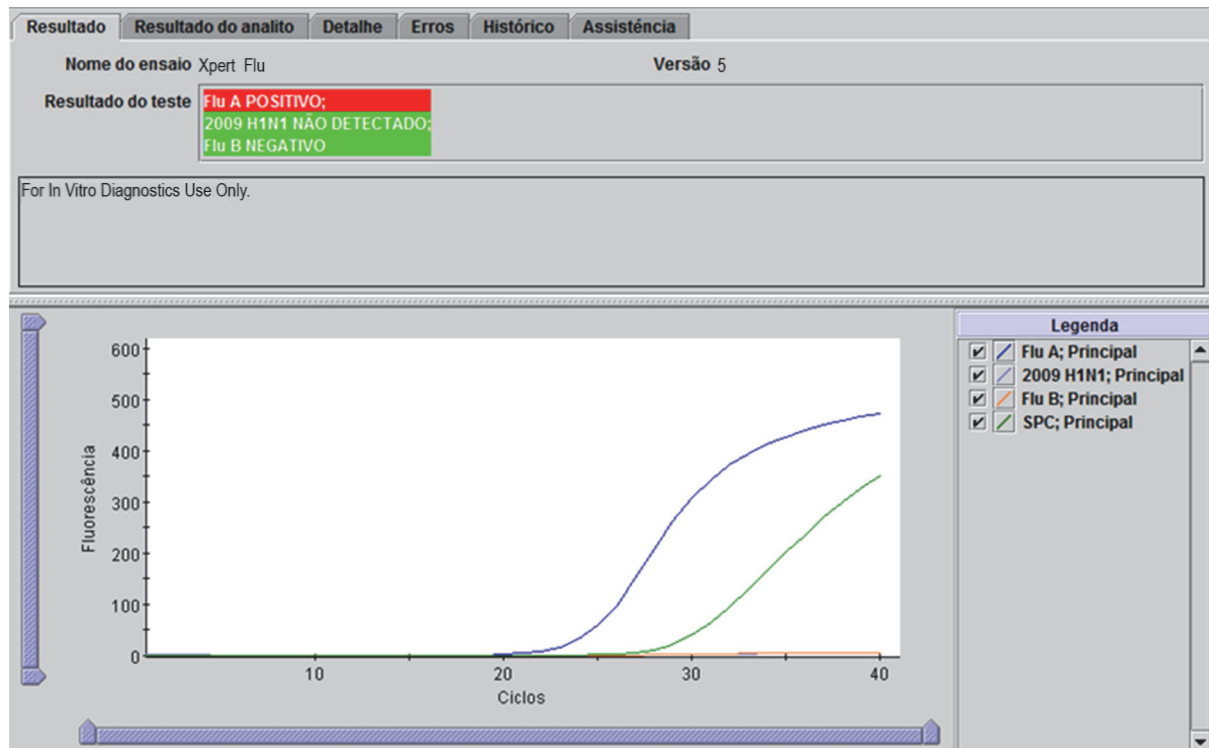


Figura 2. Resultado positivo do influenza A

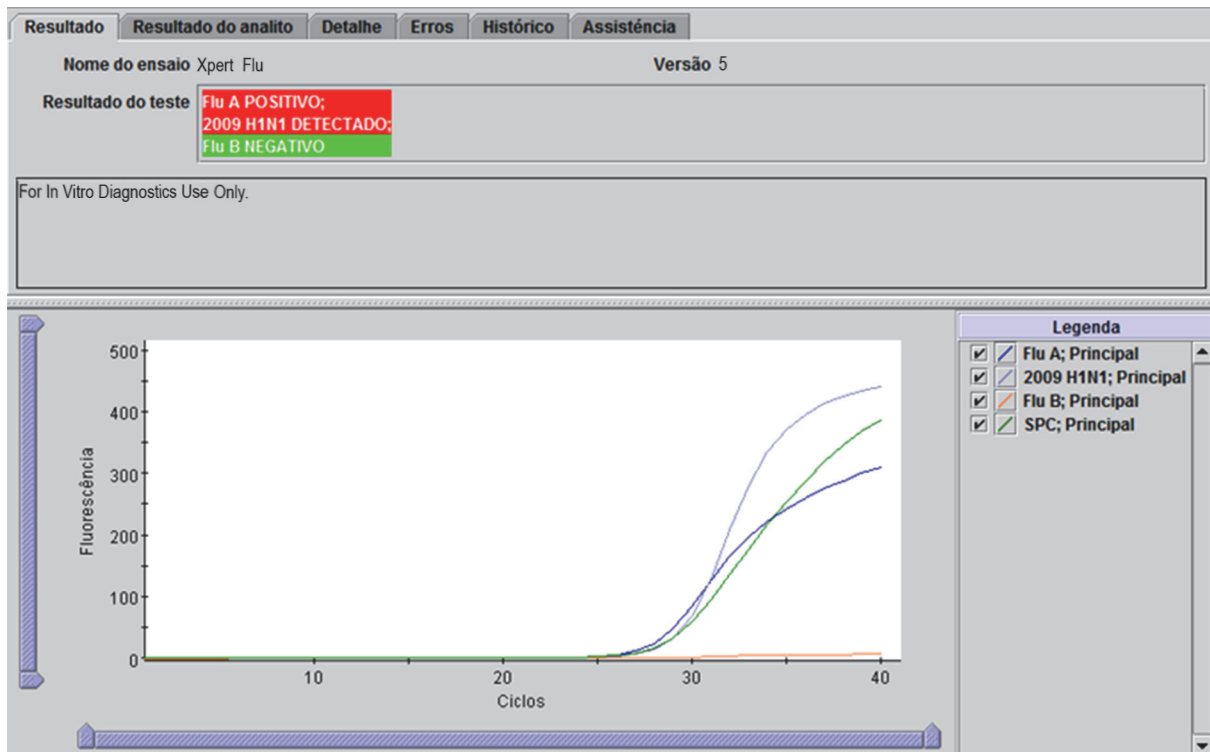


Figura 3. Resultado positivo do H1N1 2009

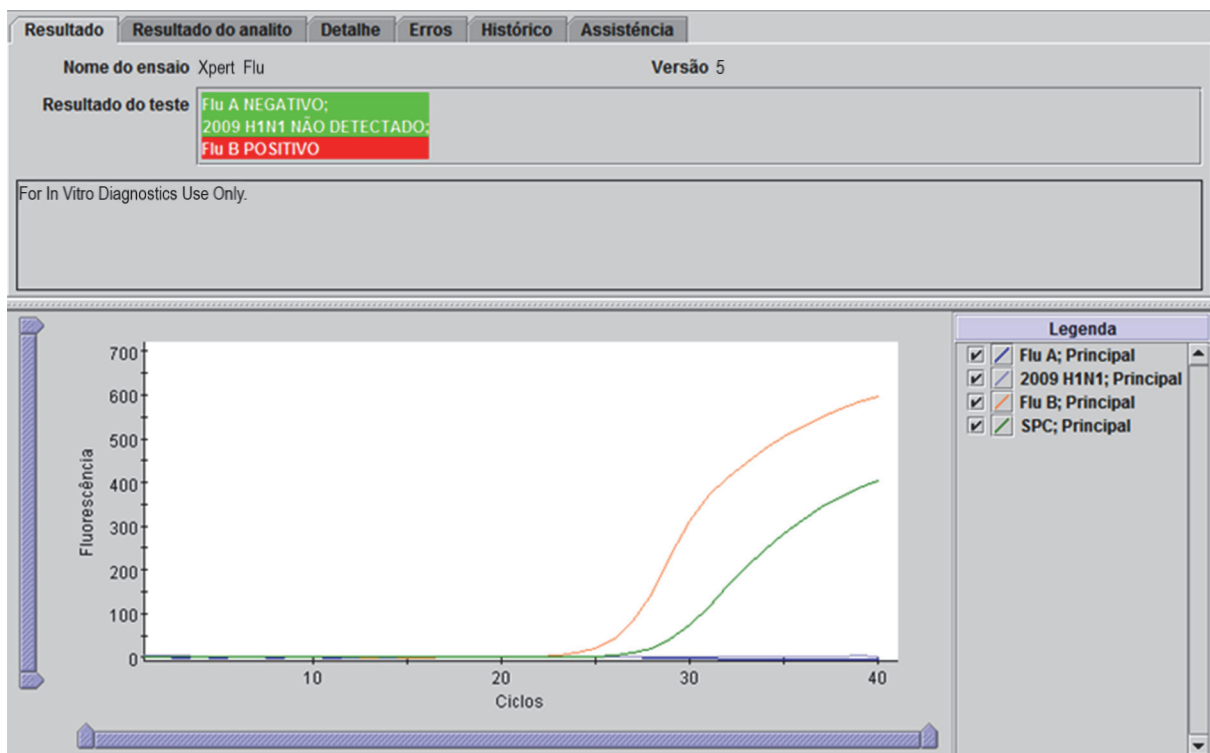


Figura 4. Resultado positivo do influenza B

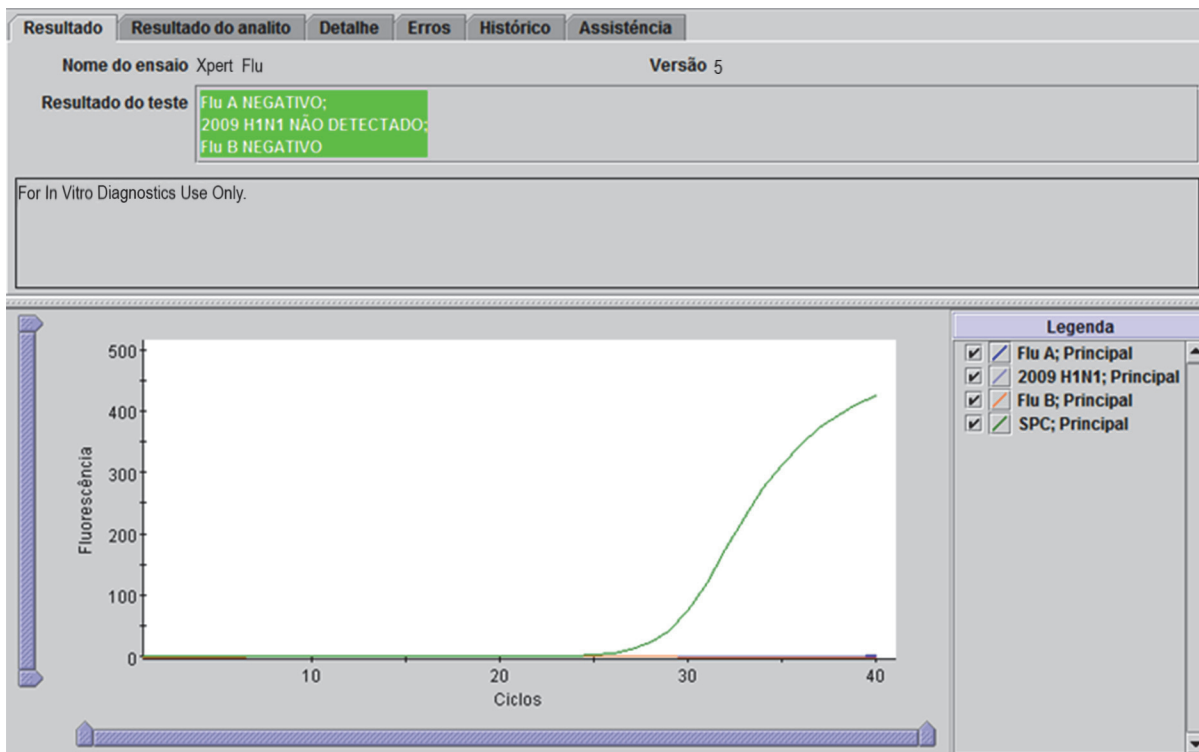


Figura 5. Resultado negativo

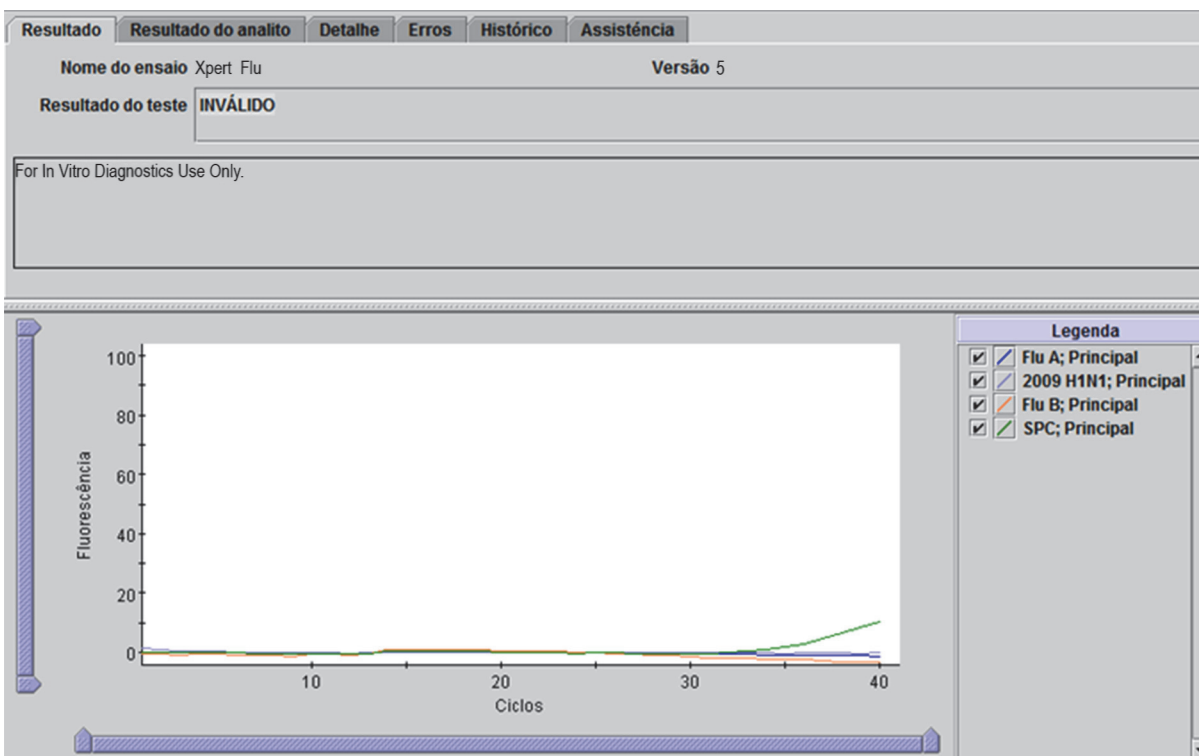


Figura 6. Resultado inválido (o SPC não satisfaz o critério de aceitação)

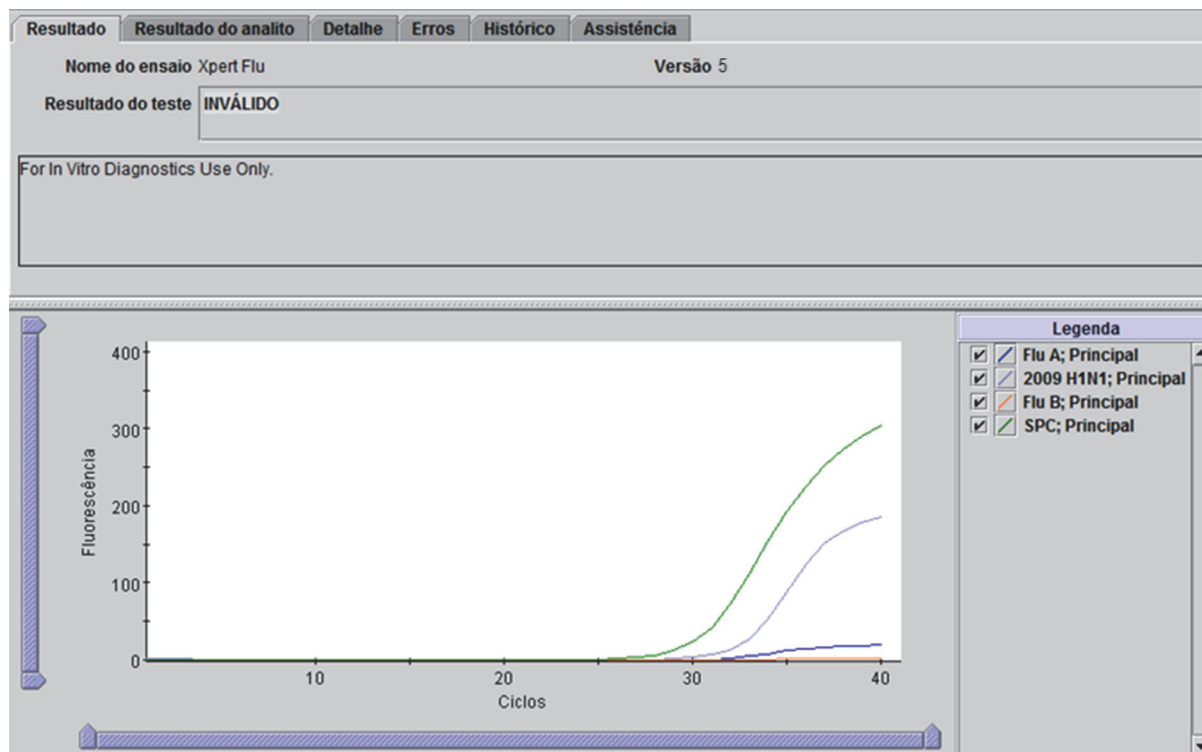


Figura 7. Resultado inválido (influenza A negativo e H1N1 2009 positivo)

16 Repetição dos Testes

16.1 Motivos para repetir um teste

Se algum dos resultados de teste mencionados abaixo ocorrer, repita o teste de acordo com as instruções na Seção 16.2, Procedimento de Repetição do Teste.

- Um resultado **INVALID** (não válido) indica uma ou mais das ocorrências abaixo:
 - O CPA falhou;
 - O influenza A não foi detectado e o RNA-alvo do H1N1 2009 foi detectado;
 - A amostra não foi processada adequadamente ou a PCR foi inibida
- Um resultado **ERROR** (erro) indica que o teste foi abortado. As possíveis causas incluem: o tubo de reação não foi adequadamente preenchido; foi detectado um problema de integridade da sonda de reagente ou o limite máximo de pressão foi excedido.
- Um **NO RESULT** (sem resultado) indica que os dados recolhidos foram insuficientes. Por exemplo, o operador parou um teste que estava em curso ou a alimentação elétrica falhou.

16.2 Procedimento de repetição do teste

Para a repetição de teste com um resultado indeterminado, utilize um novo cartucho (não reutilize o cartucho) e novos reagentes.

Para os cotonetes NP, use 300 µl do que restou da amostra diluída do tubo de UTM de 3 ml.

Para NA/W, use 300 µl do que restou da amostra do tubo de UTM original.

1. Remova o cartucho da embalagem.
2. Misture a amostra invertendo o tubo cinco vezes.
3. Abra a tampa do cartucho. Usando uma pipeta limpa de transferência de 300 µl (fornecida), transfira 300 µl da amostra para a câmara com a abertura grande no cartucho.
4. Distribua o reagente 1 de liga na câmara do cartucho com a abertura pequena. Aperte a ampola até que todo o seu conteúdo tenha sido adicionado ao cartucho.
5. Feche a tampa do cartucho.

17 Limitações

- Observaram-se resultados falso negativos na presença de mucina, provavelmente devido à inibição por alta viscosidade da amostra.
- Na presença de sangue, os valores Ct atrasados menores de 1 devem ser observados.
- O desempenho do Xpert Flu Assay foi validado utilizando apenas os procedimentos detalhados neste folheto informativo. Qualquer modificação destes procedimentos pode alterar o desempenho do teste.
- Os resultados do Xpert Flu Assay deverão ser interpretados em conjunto com outros dados laboratoriais e clínicos disponíveis ao médico.
- Resultados de teste incorretos poderão ser originados por coleta de amostras inadequada, não seguimento dos procedimentos recomendados para coleta, manuseio e armazenamento de amostras, erro técnico, troca de amostras ou porque o número de organismos na amostra é demasiado baixo para ser detectado pelo teste. É necessária uma cuidadosa conformidade com as instruções deste folheto para evitar resultados incorretos.
- Os resultados negativos não excluem a infecção por vírus influenza e não devem ser usados como base única para o tratamento ou outras decisões sobre o atendimento dos pacientes.
- Os resultados do Xpert Flu Assay deverão ser correlacionados com o histórico clínico, dados epidemiológicos e outros dados disponíveis ao médico que avalia o paciente.
- O ácido nucleico viral pode persistir in vivo, independentemente da viabilidade do vírus. A detecção do(s) analito(s)-alvo não implica no fato de que o(s) vírus correspondentes sejam infecciosos, ou sejam os agentes causadores dos sintomas clínicos.
- Este teste foi avaliado para uso apenas com material de amostras humanas.
- Se o vírus sofrer mutação na região-alvo, o vírus influenza pode não ser detectado ou poderá ser detectado com menor previsibilidade.
- Valores preditivos positivos e negativos são altamente dependentes de prevalência. O desempenho do ensaio foi estabelecido durante as temporadas de gripe de 2009-2010, 2010-2011 e 2011-2012. O desempenho pode variar dependendo da prevalência e da população testada.
- Este é um teste qualitativo e não proporciona o valor quantitativo da presença do organismo detectado.
- Este teste não foi avaliado para pacientes sem sinais e sintomas de infecção por influenza.
- Este teste não foi avaliado para monitoração de tratamento de infecção por influenza.
- Este teste não foi avaliado para a triagem de sangue ou de derivados de sangue quanto à presença do vírus influenza.
- Este teste não pode descartar doenças causadas por outros patógenos bacterianos ou virais.
- A contaminação com substâncias interferentes foi avaliada apenas para aquelas relacionadas no presente informativo. A interferência por substâncias outras além daquelas descritas pode levar a resultados falsos.
- A reatividade cruzada com outros organismos do trato respiratório além daqueles aqui incluídos pode levar a resultados falsos.
- Este teste não foi avaliado em pacientes recebendo vacina contra influenza por via intranasal.
- Este teste não foi avaliado em indivíduos imunocomprometidos.

18 Valores esperados

No estudo clínico prospectivo do Cepheid Xpert Flu foram coletadas 639 amostras. Das 639 amostras, 348 foram coletadas de indivíduos masculinos e 291 de femininos. A distribuição etária entre os indivíduos do estudo foi: 59,3% (379/639) < 5 anos; 16,1% (103/639) 6-21 anos; 16,9% (108/639) 22-59 anos; e 7,7% (49/639) ≥ 60 anos. Um total de 342 amostras de AN/LN foram testados para influenza A, influenza A subtipo H1N1 2009 e influenza B por meio do Xpert Flu Assay e por cultura viral mais teste de imunofluorescência direta (IFD). Foram coletadas prospectivamente 297 amostras de “swabs” NF que foram testadas para os vírus: influenza A, influenza A subtipo H1N1 2009 e influenza B, com o Xpert Flu Assay e com cultura viral mais IFD. Essas amostras foram coletadas durante a temporada de gripe de 2010 em três laboratórios clínicos na Austrália, de agosto a outubro de 2010, e em uma instituição clínica nos EUA, de maio à metade de agosto. O número e a percentagem de casos positivos coletados prospectivamente de influenza A, influenza A subtipo 2009 H1N1, e influenza B, determinados como positivos pelo Xpert Flu Assay foram: Nas amostras prospectivas AN/LN o influenza A era 2,6% (9/342), o influenza A subtipo 2009 H1N1, 2,3% (8/342), e o influenza B, 2,6% (9/342). Nas amostras prospectivas NF com “swab”, o influenza A era 4,0% (12/297), influenza A subtipo 2009 H1N1, 2,7% (8/297), e o influenza B, 2,7% (8/297).

19 Características de desempenho

19.1 Desempenho clínico

As características de desempenho do Xpert Flu Assay foram avaliadas em seis instituições nos EUA e Austrália. Devido à baixa prevalência dos vírus influenza e à dificuldade de se obterem amostras recentes positivas para eles, a população de amostras para este estudo foi suplementada com amostras arquivadas sob congelamento.

Foram incluídos sujeitos cujos cuidados habituais exigiam a coleta de amostras de AN/LN ou de “swabs” NF para a pesquisa de vírus influenza. Alíquotas de restantes das amostras dos sujeitos elegíveis foram obtidas para serem testadas com o Xpert Flu Assay e testes de referência, e os cuidados com o paciente continuaram no local da pesquisa de acordo com os procedimentos padrão.

O desempenho do Xpert Flu Assay foi comparado com a cultura viral seguida de reação de imunofluorescência direta (IFD) e sequenciamento para todas as amostras positivas para o influenza A. Nas amostras arquivadas, onde a cultura viral não foi executada antes do congelamento, um teste molecular aprovado pela FDA foi feito como ensaio comparativo. As amostras foram coletadas de AN/LN e de “swabs” NF obtidos para realizar testes de rotina de pacientes com suspeita de infecção pelo vírus influenza.

19.2 Resultados gerais

Amostras prospectivas

Um total de 342 amostras de AN/LN foram testadas para influenza A, influenza A subtipo H1N1 2009 e influenza B por meio do Xpert Flu Assay e por cultura viral mais teste de imunofluorescência direta (IFD). Foram coletadas prospectivamente 297 amostras de “swabs” NF que foram testadas para os vírus: influenza A, influenza A subtipo H1N1 2009 e influenza B, com o Xpert Flu Assay e com cultura viral mais IFD. Todas as amostras positivas para influenza A identificadas por cultura viral e IFD foram sequenciadas para diferenciar o influenza A subtipo H1N1 2009 de outros subtipos do vírus influenza A.

Em amostras prospectivas frescas de NA/W, o Xpert Flu Assay mostrou uma sensibilidade e especificidade para a detecção do influenza A de 85,7% e 99,1% respectivamente, em relação à cultura viral mais IFD, com confirmação das sequências de todos os isolados virais positivos para influenza A, ou das amostras em meio de transporte se os isolados não estivessem disponíveis (Tabela 2). A sensibilidade e a especificidade do Xpert Flu Assay para o vírus influenza A subtipo H1N1 2009 em amostras de AN/LN foram de 100% e 98,8%, respectivamente (Tabela 2). A sensibilidade e a especificidade do Xpert Flu Assay para o vírus influenza B em amostras de AN/LN foram de 100% e 99,4%, respectivamente (Tabela 2).

Em amostras de “swabs” NF coletados prospectivamente, o Xpert Flu Assay mostrou uma sensibilidade e especificidade para a detecção do influenza A de 100% e 98,3% respectivamente, em relação à cultura viral mais IFD, com confirmação das sequências de todos os isolados virais positivos para influenza A, ou das amostras em meio de transporte se os isolados não estivessem disponíveis (Tabela 1). A sensibilidade e a especificidade do Xpert Flu Assay para o vírus influenza A subtipo H1N1 2009 em “swabs” NF foram de 100% e 99,0%, respectivamente (Tabela 2). A sensibilidade e a especificidade do Xpert Flu Assay para o vírus influenza B em “swabs” NF foram de 87,5% e 99,7%, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Desempenho do Xpert Flu Assay em amostras prospectivas AN/LN e “Swab” NF

Tipo de Amostra	Alvo	n	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade % (95 IC)	Especificidade % (95 IC)
AN/LN	Influenza A	342	6	3 ^a	332	1 ^b	85,7 (42,1–99,6)	99,1 (97,4–99,8)
	H1N1	342	4	4 ^c	334	0	100 (39,8–100)	98,8 (97,0–99,7)
	Influenza B	342	7	2 ^d	333	0	100 (65,2–100)	99,4 (98,1–99,9)
“Swab” NF	Influenza A	297	7	5 ^e	285	0	100 (59,0–100)	98,3 (96,0–99,4)
	H1N1	297	5	3 ^f	289	0	100 (47,8–100)	99,0 (97,0–99,8)
	Influenza B	297	7	1 ^g	288	1 ^h	85,7 (47,3–99,7)	99,7 (98,1–100)

a Resultados dos testes por sequenciamento: 3 de 3 foram H1N1.

b Resultados dos testes por sequenciamento: Influenza A.

c Resultados dos testes por sequenciamento: 3 de 4 foram H1N1; 1 de 4 foi Influenza A.

d Resultados dos testes por sequenciamento: 2 de 2 foram Influenza B.

e Resultados dos testes por sequenciamento: 3 de 5 foram H1N1; 2 de 5 foram Influenza A.

f Resultados dos testes por sequenciamento: 2 de 3 foram H1N1; 1 de 3 foi Influenza A.

g Resultados dos testes por sequenciamento: Influenza B.

h Resultados dos testes por sequenciamento: Influenza A.

Amostras arquivadas

Um total de 425 amostras de NA/W arquivadas foram testadas para o vírus influenza A, influenza A subtipo H1N1 2009 e influenza B com o Xpert Flu Assay e com um teste comparativo aprovado pela FDA. Um total de 150 amostras de “swabs” NF arquivadas foram testadas para os vírus influenza A, influenza A subtipo H1N1 2009 e influenza B com o Xpert Flu Assay e cultura viral mais IFD; 177 amostras de “swabs” NF arquivadas não tinham resultados disponíveis de cultura viral e foram analisadas pelo teste comparativo. Todas as amostras positivas para vírus influenza A identificadas por cultura viral e IFD ou pelo teste comparativo aprovado pela FDA foram sequenciadas para diferenciar o vírus influenza A subtipo H1N1 2009 dos outros subtipos de vírus influenza A.

Nas amostras de NA/W arquivadas, o Xpert Flu Assay mostrou uma concordância positiva e negativa para a detecção do influenza A de 99,4% e 100% respectivamente, em relação à cultura viral mais IFD, com confirmação das sequências de todos os isolados virais positivos para influenza A, ou das amostras em meio de transporte se os isolados não estivessem disponíveis (Tabela 3). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay para o vírus influenza A subtipo H1N1 2009 em amostras de AN/LN foi de 98,4% e 99,7%, respectivamente (Tabela 3). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay para o vírus influenza B em amostras de AN/LN foi de 100% e 100%, respectivamente (Tabela 3).

Nas amostras de “swabs” NF arquivadas, o Xpert Flu Assay mostrou uma concordância positiva e negativa de 97,5% e 100% respectivamente, em relação à cultura viral mais IFD, com confirmação das sequências de todos os isolados virais positivos para influenza A, ou das amostras em meio de transporte se os isolados não estivessem disponíveis (Tabela 3). As concordâncias positiva e negativa do Xpert Flu Assay para o vírus influenza A subtipo H1N1 2009 em amostras de “swabs” NF foram de 100% e 100%, respectivamente (Tabela 3). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay para o vírus influenza B em amostras de “swabs” NF foi de 93,8% e 99,2%, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Desempenho do Xpert Flu Assay em amostras arquivadas AN/LN e “Swab” NF ^a

Tipo de Amostra	Alvo	n	VP	FP	VN	FN	Concordância Positiva % (95 IC)	Concordância Negativa % (95 IC)
AN/LN	Influenza A	425	159	0	265	1 ^b	99,4 (96,6–100)	100 (98,6–100)
	H1N1	422 ^c	124	1 ^d	295	2 ^e	98,4 (94,4–99,8)	98,7 (98,1–100)
	Influenza B	425	40	0	385	0	100 (91,2–100)	100 (99,0–100)
“Swab” NF ^a	Influenza A	150	115	0	32	3 ^f	97,5 (92,7–99,5)	100 (89,1–100)
	H1N1	149 ^g	84	0	65	0	100 (95,7–100)	100 (94,5–100)
	Influenza B	150	30	1 ^h	117	2 ⁱ	93,8 (79,2–99,2)	99,2 (95,4–100)

a AN/LN desempenho relativo ao teste comparativo molecular aprovado pela FDA; “Swab” NF desempenho relativo à cultura com IFD.

b Resultados dos testes por sequenciamento: sem correspondência de sequências para o Influenza A, H1N1 ou Influenza B.

c 3 amostras excluídas devido à pontuação PHRED < 20.

d Resultados dos testes por sequenciamento: Influenza A, não H1N1.

e Resultados dos testes por sequenciamento: 2 de 2 H1N1.

f Resultados dos testes por sequenciamento: 2 de 3 não tiveram correspondência de sequências para o Influenza A, H1N1 ou Influenza B; 1 de 3 era influenza B.

g Uma amostra excluída devido à pontuação PHRED < 20.

h Resultados dos testes por sequenciamento: Influenza B.

i Resultados dos testes por sequenciamento: sem correspondência de sequências para o Influenza A, H1N1 ou Influenza B.

Nas amostras de “swabs” NF arquivadas sem resultados anteriores de cultura viral, o Xpert Flu Assay mostrou uma concordância positiva e negativa para a detecção do vírus influenza A de 98,1% e 99,2%, respectivamente, em relação ao teste comparativo aprovado pela FDA, com confirmação das sequências de todos os isolados virais positivos para influenza A, ou das amostras em meio de transporte se os isolados não estivessem disponíveis (Tabela 4). As concordâncias positiva e negativa do Xpert Flu Assay para o vírus influenza A subtipo H1N1 2009 em amostras de “swabs” NF foram de 100% e 99,3% (Tabela 4). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay para influenza B com “swabs” NF foi de 93,8% e 100%, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4. Desempenho do Xpert Flu Assay em amostras arquivadas “Swab” NF sem resultados de culturas virais anteriores

Tipo de Amostra	Alvo	n	VP	FP	VN	FN	Concordância Positiva % (95 IC)	Concordância Negativa % (95 IC)
“Swab” NF	Influenza A	173	51	1 ^a	120	1 ^b	98,1 (89,7–100)	99,2 (95,5–100)
	H1N1	172 ^c	29	1 ^a	142	0	100 (88,1–100)	99,3 (96,2–100)
	Influenza B	173	15	0	157	1 ^a	93,8 (69,8–99,8)	100 (97,7–100)

a Sem resultados sequenciais disponíveis.

b Resultados dos testes por sequenciamento: Influenza A.

c Confirmação sequencial não disponível para uma amostra.

Entre as execuções do Xpert Flu Assay realizadas com amostras elegíveis, 97,1% (1351/1391) das amostras foram bem sucedidas na primeira tentativa. Com as restantes 40, obtiveram-se resultados indeterminados na primeira tentativa (26 “ERROR” [“erro”], 10 “INVALID” [“não válido”] e 4 “NO RESULT” [“sem resultado”]). Trinta e seis das 40 amostras produziram resultados válidos após uma única repetição do teste; quatro das amostras tiveram resultado indeterminado na segunda tentativa. A taxa de sucesso do teste foi equivalente para as amostras arquivadas [96,8% (727/751)] e frescas [97,5% (624/640)].

20 Clinical Performance Confirmation

As características de desempenho do Xpert Flu Assay foram confirmadas em um estudo adicional em amostras prospectivamente coletadas e arquivadas, coletadas de indivíduos durante as temporadas de gripe de 2009-2010, 2010-2011 e 2011-2012.

O desempenho modificado do Xpert Flu Assay foi comparado ao Xpert Flu Assay originalmente aprovado. As amostras incluem resíduo nasal AN/LN e amostras “swab” NF coletadas para testes de rotina em pacientes com suspeita de infecção por influenza.

Em relação ao Xpert Flu Assay, o Xpert Flu Assay modificado demonstrou concordância positiva e negativa para a detecção do influenza A com amostras AN/LN de 100% e 98,1% respectivamente (Tabela 4). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay modificado para o influenza A subtipo 2009 H1N1 com amostras AN/LN foi 97,1% e 99,6% (Tabela 5). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay modificado para o influenza B com amostras AN/LN foi 100% e 99,6% respectivamente (Tabela 5).

Em relação ao Xpert Flu Assay, o Xpert Flu Assay modificado demonstrou concordância positiva e negativa para a detecção do influenza A com “swabs” NF de 100% e 95,2% respectivamente (Tabela 5). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay modificado para o influenza A subtipo 2009 H1N1 com “swabs” NF foi 98,5% e 99,6% (Tabela 5). A concordância positiva e negativa do Xpert Flu Assay modificado para o influenza B com “swabs” NF foi 100% e 99,1% respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Desempenho do Xpert Flu Assay em amostras AN/LN e “swab” NF prospectivamente coletadas e arquivadas

Tipo de Amostra	Alvo	n	VP	FP	VN	FN	Concordância Positiva % (95 IC)	Concordância Negativa % (95 IC)
AN/LN	Influenza A	302	145	3 ^a	154	0	100 (97,5–100)	98,1 (94,5–99,6)
	H1N1	302	66	1 ^b	233	2 ^b	97,1 (89,8–99,6)	99,6 (97,6–100)
	Influenza B	302	22	1 ^c	279	0	100 (84,6–100)	99,6 (98,0–100)
“Swab” NF	Influenza A	352	165	9 ^d	178	0	100 (97,8–100)	95,2 (91,1–97,8)
	H1N1	352	67	1 ^b	283	1 ^b	98,5 (92,1–100)	99,6 (98,1–100)
	Influenza B	352	27	3 ^b	322	0	100 (87,2–100)	99,1 (97,3–99,8)

a Discrepância nos resultados dos testes por sequenciamento: 2 de 3 similares a influenza A/Perth/16/2009; 1 de 3 sem resultados de sequenciamento disponíveis.

b Discrepância nos resultados dos testes por sequenciamento: sem resultados de sequenciamento disponíveis.

c Discrepância nos resultados dos testes por sequenciamento: Influenza B.

d Discrepância nos resultados dos testes por sequenciamento: 4 de 9 similares a influenza A/Victoria/361; 1 de 9 similares a influenza A/Perth/16/2009; 4 de 9 sem resultados de sequenciamento disponíveis.

21 Desempenho analítico

21.1 Sensibilidade analítica (Limite de detecção)

As análises foram realizadas para determinar o limite analítico de detecção (LoD - limit of detection) de duas cepas de influenza A sazonais (H1N1), três de influenza A sazonais (H3N2), cinco de influenza A H1N1 2009 e duas de influenza B diluídas em uma matriz nasofaríngea substituta. A matriz substituta consistia de 1% de sangue humano, 2,5% de mucina e 0,85% de cloreto de sódio. O limite de detecção (LoD) é definido como a menor concentração (dose infectante de cultura de tecido [TCID₅₀/ml) por amostra que pode ser distinguida de forma reprodutível de amostras negativas com 95% de confiança, ou como a menor concentração com a qual 19 de 20 réplicas são positivas. Cada cepa foi testada em réplicas de 20 por concentração de vírus.

O LoD foi determinado empiricamente como a primeira concentração que produziu 19/20 ou 20/20 resultados positivos.

Os valores individuais dos LoD para cada cepa testada estão sumarizados nas Tabela 6 a Tabela 9.

Tabela 6. LoD confirmado (TCID₅₀/ml) – influenza sazonal A H1N1

ID da cepa – Influenza A subtipo H1N1	LoD confirmado (TCID ₅₀ /ml) (ao menos 19/20 positivas)
Influenza A/H1/Brisbane/59/07	1 (20/20)
Influenza A/H1/New Caledonia/20/1999	5 (20/20)

Tabela 7. LoD confirmado (TCID₅₀/ml) – influenza sazonal A H3N2

ID da cepa – Influenza A subtipo H3N2	LoD confirmado (TCID ₅₀ /ml) (ao menos 19/20 positivas)
Influenza A/H3/Brisbane/10/07	1,25 (20/20)
Influenza A/Victoria/361/2011	1,25 (20/20)
Influenza A/H3/Wisconsin/67/05	10 (20/20)

Tabela 8. LoD confirmado (TCID₅₀/ml) – Influenza A H1N1 2009

ID da cepa – Influenza A subtipo H1N1 2009	LoD confirmado (TCID ₅₀ /ml) (ao menos 19/20 positivas)
Influenza A/SwineNY/01/2009 (Lot #1)	25 (19/20)
Influenza A/SwineNY/01/2009 (Lot #2)	0,125 (19/20)
Influenza A/SwineNY/02/2009	1,25 (20/20)
Influenza A/SwineNY/03/2009	1,25 (20/20)
Influenza A/Canada/6294	35 (19/20)
Influenza A/WI/629-S1/2009 (D00015)	1 (20/20)

Tabela 9. LoD confirmado (TCID₅₀/ml) – Influenza B

ID da cepa – Influenza B	LoD confirmado (TCID ₅₀ /ml) (ao menos 19/20 positivas)
Influenza B/Florida/02/06	2 (19/20)
Influenza B/Florida/07/04	5 (20/20)

21.2 Especificidade analítica (exclusividade)

A especificidade analítica do Xpert Flu Assay foi avaliada ao se testar um painel de 40 culturas, sendo 18 virais, 21 bacterianas e uma de leveduras, representando patógenos respiratórios comuns ou aqueles potencialmente encontrados na nasofaringe. Triplicatas de todas as cepas bacterianas e da levedura foram testadas em concentrações $\geq 10^6$ UFC/ml (UFC: unidade formadora de colônias). Foram testadas triplicatas de todos os vírus em concentrações $\geq 10^4$ TCID₅₀/ml. Ácidos nucleicos purificados (cópias/ml) foram testados para uma cepa de vírus (Cytomegalovírus) e uma cepa bacteriana (*Bordetella pertussis*). Foram incluídos no estudo controles positivos e negativos. A especificidade analítica foi de 100%. Os resultados são mostrados na tabela Tabela 10.

Tabela 10. Especificidade analítica do Xpert Flu Assay^a

Cepa viral	Concentração (por cartucho)	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
Controle positivo 1 – Influenza A/Influenza B	N/A ^b	+	–	+
Controle positivo 2 – Influenza A H1N1 2009	N/A ^b	+	+	–
Controle negativo	N/A ^b	–	–	–
Adenovírus tipo 7A	$1,1 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Adenovírus tipo 1	$1,0 \times 10^7$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Coronavírus humano 229E	$2,5 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Coronavírus humano OC43	$5,6 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Citomegalovírus ^c	$4,7 \times 10^7$ Copies/ml	–	–	–
Enterovírus tipo 71	$3,5 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Vírus Epstein-Barr	$7,1 \times 10^8$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Parainfluenzavírus tipo 1	$1,1 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Parainfluenzavírus tipo 2	$3,1 \times 10^7$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Parainfluenzavírus tipo 3	$1,9 \times 10^6$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Vírus do sarampo	$6,3 \times 10^4$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Metapneumovírus humano	$3,8 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Vírus da caxumba	$6,3 \times 10^6$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Vírus respiratório sincicial A	$5,3 \times 10^7$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Vírus respiratório sincicial B	$1,2 \times 10^7$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
HSV humano tipo 1	$3,1 \times 10^6$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Rinovírus humano tipo 4	$1,2 \times 10^5$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
Ecovírus 11	$3,3 \times 10^8$ TCID ₅₀ /ml	–	–	–
<i>Bordetella pertussis</i> ^c	5000 ng/ml	–	–	–
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Escherichia coli</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Proteus vulgaris</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Proteus mirabilis</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Legionella pneumophila</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1×10^6 CFU/ml	–	–	–

Tabela 10. Especificidade analítica do Xpert Flu Assay^a (Continuação)

Cepa viral	Concentração (por cartucho)	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (cepa BCG)	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Neisseria cinerea</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Streptococcus salivarius</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–
<i>Candida albicans</i>	1 × 10 ⁶ CFU/ml	–	–	–

a Não foi testada a reatividade cruzada com outras cepas de origem suína.

b Concentração não disponível porque os vírus são inativados.

c Foi realizado teste de ácido nucleico para o Citomegalovírus e *Bordetella pertussis*.

21.3 Reatividade analítica (Inclusividade)

A reatividade analítica do Xpert Flu Assay foi avaliada em relação a 40 cepas de influenza A (subtipos H1N1, H3N2, H5N2, H5N1 e H7N3), influenza A H1N1 2009 e influenza B. Entre estas foram incluídas influenza A subtipo H1N1 (11), influenza A subtipo H3N2 (9), influenza A subtipo 2009 H1N1 (6), influenza A subtipo H5N1 (1), influenza A subtipo H5N2 (1), influenza A subtipo H7N3 (1), e influenza B (11). Doze das 40 cepas de influenza avaliadas neste estudo foram testadas na concentração LoD enquanto que as outras cepas foram testadas usando cargas virais de 5-250 TCID₅₀/ml. Para cada cepa foram testadas três (3) réplicas. Resultados são mostrados em Tabela 11.

Tabela 11. Reatividade analítica (Inclusividade) do Xpert Flu Assay

Cepa viral	Concentração (TCID ₅₀ /ml)	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
Influenza A/Denver/1/57 (H1N1) ^a	250	+	–	–
Influenza A/Hawaii/15/2001 (H1N1) ^a	50	+	–	–
Influenza A/Mal/302/54 (H1N1) ^a	50	+	–	–
Influenza A/New Jersey/8/76 (H1N1) ^a	250	+	–	–
Influenza A/NWS/33 (H1N1) ^a	5	+	–	–
Influenza A/PR/8/34 (H1N1) ^a	50	+	–	–
Influenza A/Taiwan/42/06 (H1N1) ^a	50	+	–	–
Influenza A/Swine/1976/31 (Swine H1N1) ^a	250	+	–	–
Influenza A/Swine/Iowa/15/30 (Swine H1N1) ^a	50	+	–	–
Influenza A/Brisbane/59/07 (H1N1) ^{a,b}	1	+	–	–
Influenza A/NewCaledonia/20/1999 (H1N1) ^{a,b}	5	+	–	–
Influenza A/Brisbane/10/07 (H3N2) ^b	1,25	+	–	–
Influenza A/Victoria/361/2011 (H3N2) ^b	1,25	+	–	–
Influenza A/Victoria/3/75 (H3N2)	250	+	–	–
Influenza A/Aichi2/68 (H3N2)	50	+	–	–
Influenza A/Hong Kong/8/68 (H3N2)	50	+	–	–

Tabela 11. Reatividade analítica (Inclusividade) do Xpert Flu Assay (Continuação)

Cepa viral	Concentração (TCID ₅₀ /ml)	Influenza A	Influenza A 2009 H1N1	Influenza B
Influenza A/New York/55/2004 (H3N2)	50	+	–	–
Influenza A/Port Chalmers/1/73 (H3N2)	50	+	–	–
Influenza A/Wisconsin/67/05 (H3N2) ^b	10	+	–	–
Influenza A/Perth/16/2009 (H3N2)	50	+	–	–
Influenza A/SwineNY/01/2009 (09 H1N1) ^b	25	+	+	–
Influenza A/SwineNY/02/2009 (09 H1N1) ^b	1,25	+	+	–
Influenza A/SwineNY/03/2009 (09 H1N1) ^b	1,25	+	+	–
Influenza A/California/7/2009 (09 H1N1)	5	+	+	–
Influenza A/Canada/6294 (09 H1N1) ^b	50	+	+	–
Influenza A/Wisconsin/629-S1 (09 H1N1) ^b	1	+	+	–
Influenza A/Mallard/WI/34/75 (H5N2)	3 pg/μl ^c	+	–	–
Influenza A/Anhui/02/2005/PR8-IBCDC-RG5 (H5N1)	0,122 pg/μl ^c	+	–	–
Influenza A/chicken/NJ/15086-3/94 (H7N3)	50 pg/μl ^c	+	–	–
Influenza B/Allen/45	50	–	–	+
Influenza B/Florida/02/06 ^b	5	–	–	+
Influenza B/Florida/04/06	50	–	–	+
Influenza B/Florida/07/04 ^b	5	–	–	+
Influenza B/GL/1739/54	50	–	–	+
Influenza B/Hong Kong/5/72	50	–	–	+
Influenza B/Lee/40	50	–	–	+
Influenza B/Malaysia/2506/04	50	–	–	+
Influenza B/Maryland/1/59	5	–	–	+
Influenza B/Panama/45/90	250	–	–	+
Influenza B/Taiwan/2/62	50	–	–	+

a Influenza A H1N1 sazonal (não a 2009 H1N1).

b Cepas (12) usadas em estudo analítico LOD e testadas no limite de detecção.

c Concentração expressa em picogramas/μl.

22 Estudo de substâncias interferentes

Em um estudo não clínico, potenciais substâncias interferentes passíveis de estarem presentes na nasofaringe foram avaliadas diretamente em relação ao desempenho do Xpert Flu Assay. Substâncias potencialmente interferentes na nasofaringe podem incluir, mas não estão limitadas a: sangue, secreção ou muco nasal e medicamentos para nariz e garganta usados para aliviar a congestão, ressecamento nasal, irritação, sintomas de asma ou alergia, assim como antibióticos e antivirais. Estas substâncias estão discriminadas na Tabela 11, mostrando-se os ingredientes ativos e as concentrações testadas. Amostras com alta viscosidade que resultaram da adição de 1,5% (p/v) e 2,5% (p/v) de mucina produziram resultados de teste falso-negativos com o Xpert Flu Assay. Foi observado também inibição do Xpert Flu Assay pela adição de 1% (p/v) de mucina, resultando em detecção retardada dos vírus influenza A, influenza A subtípico H1N1 2009, e influenza B.

Tabela 12. Substâncias potencialmente interferentes no Xpert Flu Assay

Substância	Descrição/Ingrediente ativo	Concentração testada
Sangue (humano)	N/A	2% (v/v)
Mucina	Proteína mucina purificada (glândula submaxilar bovina ou suína)	2,5%, 1,5%, 1%, e 0,5% (w/v)
Neo-Sinefrina® Gotas nasais	Fenilefrina HCl	15% (v/v)
Spray nasal Anefrin	Cloridrato de oximetazolina	15% (v/v)
Zicam® Gel nasal	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum Sulfur	5% (v/v)
Salina em spray nasal	Cloreto de sódio com conservantes	15% (v/v)
Antibiótico, pomada nasal	Mupirocina	10 mg/ml
Antibacteriano, sistêmico	Tobramicina	4,0 µg/ml
Antiviral	Oseltamivir (TamiFlu)	7,5 mg/ml
Pastilhas para garganta, anestésico e analgésico oral	Mentol	1,7 mg/ml menthol

23 Estudo de contaminação cruzada (carry-over)

Foi realizado um estudo para demonstrar que os cartuchos GeneXpert independentes, de utilização única, impedem a contaminação cruzada de amostras negativas processadas no mesmo módulo GeneXpert após amostras positivas muito elevadas. O estudo consistiu na análise de amostra negativa processada no mesmo módulo GeneXpert imediatamente após uma amostra positiva muito elevada para influenza A subtipo H1N1 2009 (aproximadamente 10^6 TCID₅₀/teste) ou para influenza B (aproximadamente 10^6 TCID₅₀/teste). Este esquema de teste foi repetido 20 vezes em 4 módulos GeneXpert, perfazendo um total de 88 processamentos, resultando em 40 amostras positivas e 48 negativas. Todas as 40 amostras positivas foram corretamente indicadas como positivas para influenza A H1N1 2009 ou positivas para influenza B. Todas as 48 amostras negativas foram corretamente indicadas como negativas para influenza A, H1N1 2009 não detectado e negativas para influenza B.

24 Reprodutibilidade

Foi testado em duplicata um painel de 10 amostras com concentrações variadas de influenza A, influenza B e influenza A subtipo H1N1 2009, em 10 dias diferentes em cada um de três locais de pesquisas (10 amostras x duas vezes/dia x 10 dias x 3 locais). Um lote de Xpert Flu Assay foi usado em cada um dos três locais de teste. Os testes com Xpert Flu foram realizados de acordo com o procedimento para o Xpert Flu Assay. Os resultados são apresentados resumidamente na Tabela 13.

Tabela 13. Sumário dos resultados de reprodutibilidade

ID de amostra	Local 1	Local 2	Local 3	% de concordância total por amostra
Negativa	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Influenza A positiva moderada	100% (20/20)	100% (19/19) ^a	100% (20/20)	100% (59/59)
Influenza A positiva baixa	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Influenza A negativa alta	100% (20/20)	95,0% (19/20)	90,0% (18/20)	95,0% (57/60)
H1N1 2009 positiva moderada	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
H1N1 2009 positiva baixa	100% (20/20)	100% (19/19) ^b	100% (20/20)	100% (59/59)
H1N1 2009 negativa alta	94,7% (18/19) ^a	100% (20/20)	89,5% (17/19) ^a	94,8% (55/58) ^c
Influenza B positiva moderada	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Influenza B positiva baixa	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (20/20)	100% (60/60)
Influenza B negativa alta	90,0% (18/20)	95,0% (19/20)	55,0% (11/20)	80,0% (48/60)
% de concordância total	98,5% (196/199)	99,0% (196/198)	93,5% (186/199)	97,0% (578/596)

a n=19 porque a repetição produziu resultado indeterminado.

b n=19 porque uma amostra era indeterminada e não foi testada novamente.

c 9/55 amostras negativas para o H1N1 2009 resultaram em indicação válida de positividade para influenza A, já que o sinal de influenza A foi detectado. Uma indicação válida de positividade para H1N1 2009 exige detecção tanto de sinal do influenza A como de sinal do H1N1 2009.

25 Reprodutibilidade do sistema instrumental

Dois estudos em nível interno de reprodutibilidade foram conduzidos para comparar o desempenho do sistema do equipamento GeneXpert Dx com o Infinity-48 e o Infinity-80. Um painel de 10 amostras com concentrações variadas de influenza A, influenza B e influenza A subtipo H1N1 2009 foi testado em duplicata em 12 dias diferentes por dois operadores. Cada operador realizou quatro processamentos de cada amostra do painel por dia em cada um dos dois sistemas instrumentais (10 amostras x 2 vezes/dia x 12 dias x 2 operadores x 2 sistemas instrumentais). Foi utilizado um lote do Xpert Flu Assay para o estudo. Os testes com Xpert Flu foram realizados de acordo com o procedimento para o Xpert Flu Assay. Os resultados destes dois estudos são apresentados resumidamente nas Tabela 14 e Tabela 15.

**Tabela 14. Resumo dos resultados de reprodutibilidade dos sistemas instrumentais
(GeneXpert Dx contra GeneXpert Infinity-48)**

ID de amostra	GeneXpert Dx	GeneXpert Infinity-48	% de concordância total por amostra
Negativa	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza A positiva moderada	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza A positiva baixa	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza A negativa alta	89,6% (86/96)	86,5% (83/96)	88,0% (169/192)
H1N1 2009 positiva moderada	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
H1N1 2009 positiva baixa	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
H1N1 2009 negativa alta	84,4% (81/96)	92,6% (88/95) ^a	88,5% (169/191)
Influenza B positiva moderada	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza B positiva baixa	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza B negativa alta	87,5% (84/96)	82,3% (79/96)	84,9% (163/192)
% de concordância total	96,1% (923/960)	96,1% (922/959)	96,1% (1845/1919)

a n=95 porque a repetição produziu resultado indeterminado.

Tabela 15. Resumo dos resultados de reprodutibilidade dos sistemas dos instrumentos (GeneXpert Dx contra GeneXpert Infinity-80)

ID de amostra	GeneXpert Dx	GeneXpert Infinity-80	% de concordância total por amostra
Negativa	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza A positiva moderada	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
Influenza A positiva baixa	97,9% (94/96)	99,0% (95/96)	98,4% (189/192)
Influenza A negativa alta	93,8% (90/96)	87,5% (84/96)	90,6% (174/192)
H1N1 2009 positiva moderada	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (192/192)
H1N1 2009 positiva baixa	97,9% (94/96)	99,0% (95/96)	98,4% (189/192)
H1N1 2009 negativa alta	54,2% (52/96)	38,7% (36/93) ^a	46,6% (88/189)
Influenza B positiva moderada	97,9% (94/96)	100,0% (96/96)	99,0% (190/192)
Influenza B positiva baixa	81,3% (78/96)	88,5% (85/96)	84,9% (163/192)
Influenza B negativa alta	85,4% (82/96)	83,3% (80/96)	84,4% (162/192)
% de concordância total	90,8% (872/960)	89,8% (859/957)	90,3% (1731/1917)

a n=93 porque 3/96 amostras produziram resultados indeterminados tanto na primeira como na segunda tentativa.

26 Referências

1. Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis.* 2006;194:S98–110.
2. Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro.* 2000;38:1552–1558.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza. <http://www.cdc.gov>. Acessado em 19 de setembro de 2012.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories*. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Biosafety Guidance for All Individuals Handling Clinical Specimens or Isolates Containing 2009-H1N1 influenza A Virus (Novel H1N1), including Vaccine Strains, August 15, 2009; (http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_labworkers.htm).
6. 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).

27 Locais de sede da Cepheid

Sede da corporação	Sede europeia
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EUA	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont França
Telefone: +1 408.541.4191	Telefone: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com/

28 Assistência técnica













Antes de entrar em contato com a Assistência Técnica da Cepheid, reúna as seguintes informações:

- Nome do produto
- Número de lote
- Número de série do equipamento
- Mensagens de erro (se houver)
- Versão do software e, quando aplicável, o código do prestador de serviços de informática

Region	Telefone	Email
EUA	+1 888.838.3222	TechSupport@cepheid.com
França	+33 563 825 319	Support@cepheideurope.com
Alemanha	+49 69 710 480 480	Support@cepheideurope.com
Reino Unido	+44 3303 332 533	Support@cepheideurope.com
África do Sul	+27 87 808 1600	Support@cepheideurope.com
Outros países europeus, do oriente médio e africanos	+33 563 825 319 +971 4 253 3218	Support@cepheideurope.com
Austrália, Nova Zelândia	+61 1800 107 884	Support@cepheideurope.com
Outros países não listados acima	+1 408.400.8495	TechSupport@cepheid.com

Informações de contato para outros escritórios da Cepheid estão disponíveis no website www.cepheid.com ou www.cepheidinternational.com na guia **SUPPORT**. Selecione a opção **Contact Us (entre em contato conosco)**.

29 Tabela de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Não reutilize
	Código do lote
	Cuidado
	Consulte as instruções de uso
	Fabricante
	Quantidade suficiente para <n> testes
	Controle
	Prazo de validade
	Limite de temperatura
	Riscos biológicos



Cepheid

904 Caribbean Drive

Sunnyvale, CA 94089

EUA

Telefone: +1 408.541.4191

Fax: +1 408.541.4192