

MECCANISMO E USO PREVISTO

Il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ è destinato per il rilevamento rapido e qualitativo degli antigeni di proteina nucleocapsidica del SARS-CoV-2 nella saliva umana^[1]. Il test è destinato esclusivamente per uso diagnostico *in vitro*. Esclusivamente per uso professionale. Il prodotto è destinato ai laboratori clinici e all'uso da parte degli operatori sanitari solo per i test nei punti di cura^[3]. Il prodotto fornisce soltanto un risultato preliminare del test di screening. Si deve proporre metodi di diagnosi alternativi più specifici (diagnostica molecolare e/o TC) per confermare l'infezione da SARS-CoV-2. Non è destinato per uso domestico.

Il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ si basa sulla tecnologia di test immunologico. Ogni dispositivo di test ha una linea di anticorpi monoclonali contro SARS-CoV-2 sulla linea di rilevamento (linea T) e una linea di anticorpi policlonali IgG anti-topo sulla linea di controllo di qualità (linea C). Quando il campione estratto viene aggiunto alla provetta del campione, reagirà con l'anticorpo marcato per formare un complesso, e poi la miscela migra attraverso la membrana per azione capillare e interagisce con l'anticorpo monoclonale rivestito anti-SARS-CoV-2 sulla linea di rilevamento. Se il campione contiene l'antigene SARS-CoV-2, la linea di rilevamento apparirà rosso violaceo indicando che l'antigene SARS-CoV-2 è positivo. Altrimenti, il risultato del test sarà negativo. Il dispositivo del test contiene anche una linea di controllo della qualità (linea C) che dovrebbe apparire rosso-violaceo per tutti i test validi. Se la linea di controllo di qualità C non viene visualizzata, il risultato del test non sarà valido anche se viene visualizzata la linea di rilevamento.

COMPOSIZIONE

Ogni kit di test contiene i dispositivi di test, buste sigillate (pre-riempite con di soluzione di estrazione), provette di estrazione, punte delle provette di estrazione, contenitori per campione, pipette (volume fisso), supporto per tubi e foglietto illustrativo.

Materiali necessari che potrebbero non dotati: timer.

STOCCAGGIO E MANIPOLAZIONE

- Conservare il kit del test in un luogo fresco e asciutto tra 2-30°C. Tenere lontano dalla luce. L'esposizione a temperatura e/o umidità fuori dalle condizioni specificate può causare risultati imprecisi.
- Non congelare né refrigerare. Utilizzare il kit di test a temperature di ambiente tra 15-30°C. Utilizzare il kit di test ad umidità tra 10-90%.
- Non utilizzare il kit del test oltre la data di scadenza (stampata sulla busta di alluminio e sulla scatola).

Nota: Tutte le scadenze vengono stampate nel formato AAAA-MM-GG. Per esempio, 2022-06-18 indica il 18 giugno 2022.

AVVERTENZE, PRECAUZIONI E LIMITAZIONI

- I risultati del test per l'antigene SARS-CoV-2 non devono essere considerati come l'unica prova diagnostica per confermare o escludere l'infezione da SARS-CoV-2, neanche per informare lo stato dell'infezione^[2].
- I risultati negativi non escludono la possibilità dell'infezione da SARS-CoV-2, in particolare in coloro che sono stati a contatto con il virus. Per escludere l'infezione in questi individui, è necessario prendere in considerazione il test di follow-up con diagnostica molecolare e/o TC.
- I risultati positivi possono essere dovuti all'attuale infezione da ceppi di SARS-coronavirus, si prega di rivolgere la sezione "reattività crociata" per i dettagli. Per confermare il risultato del test, è necessario prendere in considerazione il test di follow-up con diagnostica molecolare e/o TC.
- I risultati di positività falsa possono essere dovuti a campione appiccicoso, volume del campione insufficiente o bolle durante l'applicazione.
- Si prega di prendere una nuova pipetta per prelevare il campione se si è danneggiata oppure impossibile di utilizzare.
- Non utilizzare UTM non verificati, che potrebbero portare a risultati di positività falsa o negatività falsa.
- Destinato esclusivamente ad uso diagnostico *in vitro*. Non idoneo per i test domiciliari.
- Si raccomanda una ulteriore diagnostica molecolare e/o TC per identificare la situazione fisica effettiva.
- Non aprire la busta di alluminio del dispositivo di test esponendolo all'ambiente circostante fino a quando il dispositivo di test non è pronto per l'uso immediato.
- Non utilizzare mai il dispositivo o il materiale di test danneggiato. Non riutilizzare il

dispositivo di prova.

- Maneggiare la soluzione di estrazione con cautela, non entrare in contatto con gli occhi o la pelle. In caso di contatto con gli occhi o la pelle, sciacquare con acqua abbondante.
- Non utilizzare il kit del test oltre la scadenza. Lavarsi accuratamente le mani dopo la manipolazione.
- Si raccomanda una formazione o una guida specifica se gli operatori non hanno esperienza con le procedure di raccolta e manipolazione dei campioni.
- Utilizzare esclusivamente la saliva come campione. Seguire le istruzioni nel foglio illustrativo per ottenere risultati accurati.
- Indossare indumenti protettivi come camici da laboratorio, guanti monouso e protezione per gli occhi durante il raccolto e la valutazione dei campioni.
- Tutti i componenti del kit sono considerate a rischio biologico e possono potenzialmente trasmettere malattie infettive da agenti patogeni, anche dopo aver eseguito la pulizia e la disinfezione. Seguire le precauzioni appropriate e tutte le normative locali quando si smaltiscono i kit di test usati.
- Dallo scoppio della pandemia, il ceppo variante SARS-CoV-2 con mutazioni D614G nella proteina spike ha sostituito quello originale nella maggior parte delle regioni del mondo^[5]. Nel dicembre 2020, un nuovo ceppo del virus, denominato "VUI-202012/01", è stato identificato in Inghilterra con una serie di 17 mutazioni^[6]. Un altro ceppo mutante di SARS-CoV-2, 501Y.V2 originariamente rilevato in Sud Africa, condivide la stessa mutazione chiave N501Y. La mutazione N501Y si trova nel dominio legante del recettore (RBD) della proteina spike, che il virus lo utilizza per legarsi al recettore ACE2 umano, che potrebbe essere associato ad una maggiore trasmissibilità^[7]. La fosfoproteina nucleocapsidica (proteina N), che collega l'involucro virale all'RNA virale, svolge un ruolo centrale nel segnale di confezionamento durante la fase di riconoscimento RNA e la fase successiva di incapsulamento dell'RNA^[8]. In base al suo ruolo vitale nella trascrizione e duplicazione del virus, si suggerisce che la proteina N sia più sensibile per la diagnosi precoce delle infezioni^[9]. I test rapidi SARS-CoV-2 Ag prodotti da VivaChek impiegano l'interazione con i siti dell'antigene in Proteina N. Fino ad ora, non ci sono prove chiare che indichino che le mutazioni rilevate nella proteina Spike possano compromettere le prestazioni dei test dell'antigene a base di proteina N.

RACCOLTA E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

Si prega di istruire la persona che deve eseguire il test di non mettere nulla in bocca per almeno 10 minuti prima del prelievo, inclusi cibo, bevande, gomme da masticare, tabacco, ecc.

1) Raccolta dei campioni^[4]

Passo 1: Rimuovere un contenitore per campione dalla scatola.

Passo 2: Sputare la saliva nel contenitore per campione e avvitare il tappo del raccoglitore.



Passo 3: Riempire la pipetta con il campione salivare raccolto nel bicchiere.

- Tenere premuta l'estremità della pipetta con fermezza.
- Continuando a tenere premuta l'estremità, posizionare la punta della pipetta nella saliva.
- Con la punta della pipetta ancora nella saliva, rilasciare lentamente la pressione sul bulbo per riempire la pipetta fino a quando la saliva scorre nel bulbo di trabocco.



Nota:

- Il campione è stabile nella tazza di raccolta fino a 24 ore a temperatura ambiente o a temperatura 2-8°C dopo il prelievo.
- Non congelare il campione. Non utilizzare materiale danneggiato.
- Si prega di prelevare di nuovo il campione se il volume è inferiore a 500 µL. Assicurarsi che il volume del campione sia superiore a 500 µL.

2) Manipolazione dei campioni

I campioni appena raccolti devono essere testati il prima possibile (non più di 24 ore dopo che il campione è stato prelevato nella tazza di prelievo). È essenziale seguire i metodi di raccolta e la preparazione corretti dei campioni.

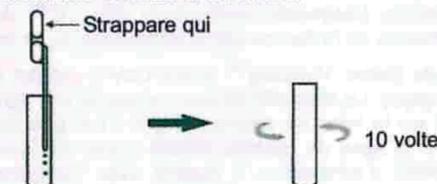
PROCEDURA DI TEST

Prima del test, fare equilibrare i dispositivi di test e la soluzione di estrazione a temperatura tra 15-30 °C.

- Tenere la busta sigillata verticalmente e lasciare che tutta la soluzione di estrazione fuoriesca nel bulbo. Strappare la punta e spremere il bulbo per erogare tutta la soluzione di estrazione nel tubo di estrazione.

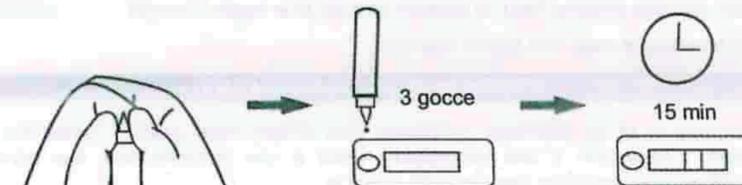


- Per raccogliere i campioni fare riferimento la sezione **Raccolta dei campioni**.
- Rilasciare lentamente il contenuto della pipetta nella provetta con la soluzione e il reagente, non utilizzare il liquido in eccesso. Agitare la miscela ottenuta circa 10 volte. Si consiglia di agitarla lentamente e senza creare bolle.



Nota:

- Non utilizzare la soluzione di estrazione se perde. Utilizzare una nuova busta sigillata (pre-riempita con soluzione di estrazione) e seguire i passaggi da 1 a 3 per prelevare il campione.
 - Miscelare bene il campione con la soluzione di estrazione se il campione è appiccicoso.
- Mettere la punta del tubo.
 - Estrarre un dispositivo di prova dalla busta di alluminio sigillata e posizionarlo su una superficie pulita e piana.
 - Applicare 3 gocce del campione estratto nel pozzetto del campione. Evitare le bolle durante l'applicazione e applicare il campione estratto entro 1 ora.
 - Leggere il risultato del test a 15 minuti. Non leggere il risultato dopo 20 minuti.



Nota:

- Non scambiare o miscelare soluzioni di estrazione di lotti diversi.
- Maneggiare la soluzione di estrazione con cautela, non entrare in contatto con gli occhi o la pelle. In caso di contatto con gli occhi o la pelle, sciacquare con acqua abbondante.
- Attendersi alle normative locali per gestire i materiali utilizzati.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI DEL TEST

1. Risultato positivo:

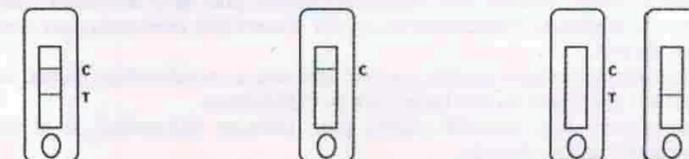
Vengono visualizzate sia la linea di controllo qualità C che la linea di rilevamento T.

2. Risultato negativo:

Viene visualizzata solo la riga di controllo qualità C, senza altre linee sulla linea di rilevamento.

3. Risultato invalido:

La linea di controllo qualità C non viene visualizzata indicando che il test non è valido, indipendentemente dal fatto che la linea di rilevamento appaia o meno. Raccolgere un nuovo campione ed eseguire un altro test con un nuovo dispositivo di test.



Positivo: Appariranno sia la banda (T) che la banda di controllo (C). **Negativo:** Apparirà solo la banda di controllo (C). **Non valido:** La banda di controllo qualità (C) non appare indicando che il test non è valido indipendentemente o meno dalla presenza delle altre bande di rilevamento.

CONTROLLO DI QUALITÀ

I controlli procedurali interni sono inclusi nel test. Una linea colorata che appare nella zona di controllo (C) è il controllo procedurale interno. Conferma il volume del campione sufficiente e la tecnica procedurale corretta. Gli standard di controllo non vengono forniti con questo kit; tuttavia, si raccomanda di testare i controlli positivi e negativi come buona pratica.

di laboratorio per confermare la procedura del test e per verificare la corretta esecuzione del test.

PRESTAZIONE

1. Limite di Rilevamento

Il LoD per il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ è stato stabilito utilizzando diluizioni di una coltura virale inattivata. Il materiale di partenza è stato fornito a una concentrazione di $1,51 \times 10^6$ TCID₅₀/mL. Gli studi sono stati progettati per stimare il LoD del test utilizzando campioni di saliva, il materiale di partenza è stato aggiunto a un volume di matrice di saliva umana aggregata ottenuta da donatori sani e confermato negativo per SARS-CoV-2 per ottenere una serie di concentrazioni differenti.

Titolazione SARS-CoV-2	1,51x10 ⁶ TCID ₅₀ /mL								
	Diluizione	1/10	1/100	1/1000	1/2500	1/5000	1/10000	1/20000	1/40000
Concentrazione in Diluizione testata (TCID ₅₀ /mL)	1,51x10 ⁵	1,51x10 ⁴	1,51x10 ³	6,04x10 ²	3,02x10 ²	1,51x10 ²	75,5	37,8	
Velocità di rilevamento di 5 repliche	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	80% (4/5)	
Velocità di rilevamento di 20 replica vicino al cut-off	NA	NA	NA	NA	100% (20/20)	100% (20/20)	95% (19/20)	75% (15/20)	
Concentrazione più bassa con positività uniforme per analita	75,5 TCID ₅₀ /mL								
Limite di rilevamento (LoD) per coltura di virus inattivata	75,5 TCID ₅₀ /mL								

2. Sensibilità Clinica/Specificità Clinica

Un totale di 603 campioni vengono analizzati utilizzando il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™. Questi campioni sono stati ottenuti dalla saliva di pazienti sintomatici. Le prestazioni del Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ è stata confrontata con un test molecolare commercializzato.

Riepilogo della Sensibilità / Specificità del Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ rispetto alla PCR.

Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 Per VivaDiag™	PCR		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	169	0	169
Negativo	3	431	434
Totale	172	431	603
Sensibilità	98,26% (169/172, 95%CI, 95%~99,41%)		
Specificità	>99,99% (431/431, 95%CI, 99,12%~100%)		
Accuratezza	99,50% (600/603, 95%CI, 98,55%~99,83%)		

Il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ ha mostrato una sensibilità clinica di 98,26%.

Il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ ha mostrato una specificità clinica di >99,99%.

Il Test Rapido Ag Saliva SARS-CoV-2 per VivaDiag™ ha mostrato una accuratezza clinica di 99,50%.

Nota: i risultati del test dell'antigene SARS-CoV-2 non devono essere utilizzati come unica base per diagnosticare o escludere la possibilità di infezione da SARS-CoV-2 o per informare lo stato dell'infezione. Per confermare il risultato del test, è necessario prendere in considerazione il test successivo con diagnostica molecolare e/o TC.

REATTIVITÀ CROCIATA

1. Reattività crociata: non si è verificata alcuna reazione crociata con potenziali sostanze a

reattività crociata eccetto SARS-coronavirus.

1) Reazione crociata con SARS-coronavirus

Virus	Ceppo	Concentrazione
SARS-coronavirus	Urbani	1X10 ⁶ PFU/mL

2) Nessuna reazione crociata con potenziali sostanze cross-reattive

Virus / batteri / Parassita	Ceppo	Intervallo Concentrazione
Influenza A	H1N1	1X10 ⁴ -1X10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
	H3N2	
	H5N1	
	H7N9	
Influenza B	NA	
Adenovirus	Tipo 1	1X10 ⁴ -1X10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
	Tipo 2	
	Tipo 3	
	Tipo 5	
	Tipo 7	
Virus Respiratorio Sinciziale	Tipo A	1X10 ⁴ -1X10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
	Tipo B	
Coronavirus	229E	1X10 ⁴ -1X10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
	OC43	
	NL63	
MERS-Coronavirus	Florida/USA-2_Saudi Arabia.2014	1x10 ³ ng/mL
Virus Parainfluenza	Tipo 1	1X10 ⁴ -1X10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
	Tipo 2	
	Tipo 3	
	Tipo 4	
Rhinovirus A16	N/A	
Legionella pneumophila	Bloomington-2	1X10 ⁵ cellule/mL
	82A3105	
Mycobacterium tuberculosis	K	1X10 ⁵ cellule/mL
	Erdman	
	HN878	
	CDC1551	
	H37Rv	
Streptococcus pneumoniae	475298 [Maryland(D1)6B-17]	1X10 ⁵ cellule/mL
	178[Poland23F-16]	
	262[CIP 104340]	
Streptococcus pyrogens	Slovakia14-10 [29055]	1X10 ⁵ cellule/mL
	Ceppo marcato T1	
Mycoplasma pneumoniae	Mutante 22	1X10 ⁵ cellule/mL
	Ceppo FH di Eaton Agent	
	M129-B7	
Staphylococcus aureus	NCTC 8325	1X10 ⁹ cfu/mL

2. Studi su sostanze con interferenza endogena / esogena: non è stata riscontrata alcuna interferenza per le potenziali sostanze interferenti elencate di seguito.

Sostanza Potenzialmente Interferente	Concentrazione
Zanamivir (Influenza)	5 mg/mL
Oseltamivir (Influenza)	10 mg/mL
Artemether-lumefantrine (Malaria)	50 µM
Doxiciclina iclato (Malaria)	70 µM
Chinina (Malaria)	150 µM
Lamivudine (Farmaci retrovirali)	1 mg/mL
Ribavirin (HCV)	1 mg/mL
Daclatasvir (HCV)	1 mg/mL

Campioni Respiratori	Mucina: ghiandola sottomascellare bovina, tipo I-S	100 µg/mL
	Sangue (umano), anticoagulato con EDTA	5% (v/v)
	Biotina	100 µg/mL
Spray o gocce nasali	Neo-Sinefrina (Fenilefrina)	10% (v/v)
	Spray nasale Afrin (ossimetazolina)	10% (v/v)
	Spray nasale salino	10% (v/v)
Medicina omeopatica antiallergica	Gel nasale omeopatico Zicam antiallergico	5% (v/v)
	Cromoglicato di sodio	20 mg/mL
	Olopatadina cloridrato	10 mg/mL
Farmaci antinfiammatori	Acetaminofene	199 µM
	Acido acetilsalicilico	3,62 mM
	Ibuprofene	2,425 mM
Antibiotico	Mupirocina	10 mg/mL
	Tobramicina	5 µg/mL
	Eritromicina	81,6 µM
	Ciprofloxacina	30,2 µM

3. Effetto gancio ad alte dosi: il virus SARS-CoV-2 coltivato è stato aggiunto al campione. Nessun effetto gancio è stato osservato a $1,51 \times 10^6$ TCID₅₀/mL di virus SARS-CoV-2 coltivato.

BIBLIOGRAFIA

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. Nature Microbiology, 5, 536-544 (2020).
2. Perlman, S. Netland, J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology 7, 439-450, doi: 10.1038/nrmicro2147 (2009).
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020; 172 (9): 577-582. doi: 10.7326/M20-0504.
4. McCarron, MM, et al. Detection of Phencyclidine Usage by Radioimmunoassay of Saliva. J Anal Tox.1984 Sep-Oct.; 8 (5), pp 197-201.
5. B. Korber et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell, vol. 182, no. 4, pp. 812-827.e19, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
6. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01, GOV.UK. <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201> (accessed Jan. 19, 2021).
7. New SARS-CoV-2 variant, GOV.UK. <https://www.gov.uk/government/collections/new-sars-cov-2-variant> (accessed Jan. 11, 2021).
8. D. C. Dinesh et al. Structural basis of RNA recognition by the SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein. PLoS Pathog, vol. 16, no. 12, p. e1009100, Dec. 2020, doi: 10.1371/journal.ppat.1009100.
9. J. Mariën et al. Evaluating SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins as targets for antibody detection in severe and mild COVID-19 cases using a Luminex bead-based assay. Journal of Virological Methods, vol. 288, p. 114025, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114025.

INDICE DEI SIMBOLI

	Consultare le istruzioni per l'uso		Utilizzare entro		Contiene parti sufficienti per <n> test
	Esclusivamente per uso diagnostico <i>in vitro</i>		Numero Lotto		Numero di catalogo
	Limitazioni della temperatura di conservazione		Produttore		Non riutilizzare
	Rappresentante autorizzato				

VivaChek™
VivaChek Biotech (Hangzhou) Co., Ltd.
 Level 2, Block 2, 146 East Chaofeng Rd.,
 Yuhang Economy Development Zone,
 Hangzhou, 311100, China
 Email: info@vivachek.com

  Lotus NL B.V.
 Koningin Julianaplein 10, 1e Verd,
 2595AA, The Hague, Netherlands.
 Tel: +31644168999
 Email: peter@lotusnl.com



Numero: 1604024001
 Data effettiva: 2021-02-04