

Instruções de utilização

FlexStar[®]

**Norovirus Type & Rotavirus
RT-PCR Detection Mix 1.5**

05/2022 PT

Gastrointestinal

FlexStar[®]

Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5

Para utilização com

CFX96™ Deep Well Dx System (Bio-Rad)

CFX96™ Dx System (Bio-Rad)

QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)

Rotor-Gene® Q5/6 plex Platform (QIAGEN)



FS0071543



96



05 2022



altona Diagnostics GmbH • Mörkenstr. 12 • D-22767 Hamburg

Conteúdo

1.	Sobre estas instruções de utilização	6
2.	Utilização prevista	6
3.	Conteúdo do produto	7
4.	Armazenamento	8
5.	Informação de base	9
6.	Descrição do produto	10
6.1	Componentes	11
6.2	Instrumentos PCR em tempo real	12
6.3	Tipos de amostras	13
7.	Material necessário mas não fornecido	13
8.	Advertências, precauções e limitações	14
9.	Procedimento	16
9.1	Recolha, manuseamento e armazenamento de amostras.....	16
9.2	Preparação de amostras	17
9.3	Preparação da master mix	18
9.4	Preparação da reação	20
10.	Programação do instrumento PCR em tempo real	21
10.1	Definições.....	21
10.2	Detetores de fluorescência (corantes).....	21
10.3	Perfil de temperatura e aquisição de corante.....	22
11.	Análise de dados	22
11.1	Validade dos processamentos de teste de diagnóstico.....	23
11.1.1	Processamento de teste de diagnóstico válido	23

11.1.2	Processamento de teste de diagnóstico inválido	23
11.2	Interpretação dos resultados	23
11.2.1	Análise qualitativa.....	24
12.	Avaliação do desempenho	25
12.1	Fezes.....	25
12.1.1	Sensibilidade analítica.....	25
12.1.2	Especificidade analítica	28
12.1.2.1	Amostras negativas.....	29
12.1.2.2	Substâncias interferentes.....	29
12.1.2.3	Reatividade cruzada.....	30
12.1.3	Precisão.....	31
12.1.4	Taxa de insucesso total	34
12.1.5	Transferência.....	34
12.1.6	Desempenho clínico	34
13.	Eliminação	36
14.	Controlo de qualidade	37
15.	Apoio técnico	37
16.	Bibliografia	37
17.	Marcas comerciais e isenções de responsabilidade.....	38
18.	Explicação de símbolos	39
19.	Histórico de revisões.....	41

1. Sobre estas instruções de utilização

Ao longo deste manual, os termos ATENÇÃO e NOTA têm os seguintes significados:

ATENÇÃO



Destaca os procedimentos ou as instruções de funcionamento que, se não forem seguidos corretamente, podem resultar em lesões pessoais ou afetar o desempenho do produto. Contacte o apoio técnico da Altona Diagnostics para obter assistência.

NOTA



Consiste em informações úteis para o utilizador mas que não são essenciais para a tarefa em questão.

Leia as instruções de utilização cuidadosamente antes de utilizar o produto.

2. Utilização prevista

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 consiste num teste de diagnóstico *in vitro*, baseado em tecnologia PCR em tempo real, para a deteção qualitativa e diferenciação de ARN específico de norovírus do genogrupos I (GI), norovírus do genogrupos II (GII) e rotavírus em amostras de fezes humanas.

Destina-se a ser utilizado como auxiliar de diagnóstico na infeção por norovírus e rotavírus.

Os resultados obtidos com o FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 têm de ser interpretados juntamente com outros dados clínicos e laboratoriais.

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 destina-se a ser utilizado por profissionais com formação em técnicas de biologia molecular e procedimentos de diagnóstico *in vitro*.

3. Conteúdo do produto

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 contém os seguintes componentes:

Tabela 1: Componentes do kit

Cor da tampa	Componente	Número de tubos	Volume nominal [µl/tubo]
Azul	Detection Mix ¹⁾	8	60
Vermelho	PC ²⁾	2	250
Branco	NTC ³⁾	2	250

¹⁾ Contém material biológico de origem animal

²⁾ Positive Control (controlo positivo) (ARN específico de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus)

³⁾ No Template Control (controlo negativo)

ATENÇÃO



Antes da primeira utilização, verifique o produto e os seus componentes relativamente a integralidade quanto ao número, tipo e conteúdos. Não utilize um produto defeituoso ou incompleto, o desempenho do produto poderia ficar comprometido.

4. Armazenamento

- O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 é enviado em gelo seco. Os componentes do produto devem chegar congelados. Se um ou mais componentes não estiverem congelados no momento da recepção, ou se os tubos tiverem ficado comprometidos durante o envio, contacte o apoio técnico da Altona Diagnostics para obter assistência (consulte o capítulo 15. Apoio técnico).
- Todos os componentes devem ser armazenados entre -25 °C e -15 °C imediatamente à chegada.
- Deve evitar-se o descongelamento e congelamento repetido do componente Detection Mix, porque pode afetar o desempenho do produto.
- Deve evitar-se o descongelamento e congelamento repetido do Positive Control (PC, controlo positivo) e do No Template Control (NTC, controlo negativo) (mais de 4 vezes), porque pode afetar o desempenho do produto.
- O armazenamento à temperatura ambiente (máx +30 °C) não deve exceder um período de 2 horas.
- Proteja o componente Detection Mix da luz.

ATENÇÃO



Condições de armazenamento incorretas podem comprometer o desempenho do produto.

ATENÇÃO



Não ultrapasse a sequência descongelar-congelar e a duração de manuseamento conforme especificado nestas instruções de utilização, pois tal poderia comprometer o desempenho do produto.

ATENÇÃO



Não utilize produtos para além da data de validade. A utilização de produtos expirados pode comprometer o desempenho do produto.

5. Informação de base

Norovírus

O género *Norovirus* (norovírus) pertence à família *Caliciviridae* e era anteriormente conhecido como *Norwalk-like virus*. Os norovírus são vírus ARN de cadeia simples, descobertos em 1972 através de microscopia eletrónica. São caracterizados pelo seu elevado grau de variabilidade genómica. Os norovírus foram classificados em dez genogrupos (GI a GX) com base na sequência por comparação da polimerase de ARN e da região da cápside do genoma. Os genogrupos I, II e IV são associados a infeções em humanos. Até à data, os genogrupos GI e GII são os grupos clinicamente mais relevantes e subdividem-se em pelo menos 9 e 27 genótipos, respetivamente.

Os norovírus são responsáveis pela maioria das gastroenterites agudas não bacterianas em humanos em países industrializados. Os sintomas de vômitos e diarreia ocorrem após um curto período de incubação de 8 a 72 horas. Os norovírus são altamente infecciosos.

As infeções com norovírus podem ser causadas por alimentos e/ou água potável contaminados ou pela transmissão do vírus entre pessoas. Os norovírus podem causar situações de grandes surtos em contextos de estreito contacto humano, tal como em hospitais, lares, navios de cruzeiro, etc. [1,2,3].

Rotavírus

Os rotavírus pertencem à família *Reoviridae* e dividem-se nas espécies A–G. As espécies A–C são infecciosas para o ser humano, sendo a espécie A (Taxonomia: *Rotavirus A*) o grupo que causa >90 % das infeções em seres humanos. O genoma é dsRNA segmentado com 11 segmentos. As espécies são classificadas por comparação da sequência do segmento VP6. O genoma do rotavírus é muito heterogéneo em todos os segmentos. O rotavírus A encontra-se subdividido em vários genótipos.

Os rotavírus são considerados como o agente responsável num elevado número (>500 000; OMS) de casos fatais de diarreia em crianças com idade inferior a 5 anos a nível mundial, especialmente em países em desenvolvimento. Mas

também as crianças com mais de 5 anos e os adultos podem ser afetados por este agente patogénico, com uma evolução grave e até mesmo casos fatais. Maioritariamente, os casos fatais são devidos a falta de serviços médicos e más condições de higiene em países em desenvolvimento. Os surtos de rotavírus ocorrem mais frequentemente no inverno (CDC), sendo o pico em março ("diarreia de inverno").

Os sintomas são diarreia, vômitos, febre e cólicas abdominais. O tempo de incubação é de 1–3 dias e o ciclo dura cerca de 4–7 dias. O rotavírus é transmitido através da infeção por esfregaços, água e alimentos contaminados com uma dose infecciosa reduzida (<100 partículas de vírus). O vírus possui uma alta tenacidade e a carga viral pode ser até 10^{10} partículas de vírus/g de fezes.

Até agora não existe tratamento médico, e as sequelas de infeção só podem ser reduzidas através de tratamento preventivo [4,5].

NOTA



Devido à evolução molecular relativamente rápida dos vírus ARN, existe um risco inerente relativamente a qualquer sistema de teste baseado em RT-PCR de a acumulação de mutações ao longo do tempo poder resultar em resultados falsos negativos.

6. Descrição do produto

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 consiste num teste de diagnóstico *in vitro*. Utilizado em combinação com o FlexStar® (RT-) PCR Amplification Mix 1.5 permite a deteção qualitativa e diferenciação de ARN específico de norovírus do genogrupo I (GI), norovírus do genogrupo II (GII) e rotavírus em amostras de fezes humanas.

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 baseia-se em tecnologia RT-PCR em tempo real, utilizando a reação da transcriptase reversa (RT) para converter ARN em ADN complementar (cADN), a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a amplificação de sequências-alvo específicas de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus e das sondas específicas para o alvo com marcação fluorescente para a deteção do cADN amplificado.

Para além dos sistemas de amplificação e deteção específicos do ARN de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus, o FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 inclui oligonucleotídeos para a amplificação e deteção do controlo interno (IC, AltoStar® Internal Control 1.5). O IC é automaticamente adicionado no início do procedimento de purificação de ácido nucleico no AltoStar® Automation System AM16 (doravante sintetizado como AltoStar® AM16). Para mais detalhes, consulte as instruções de utilização do AltoStar® Internal Control 1.5.

As sondas específicas para o ARN do norovírus GI estão marcadas com o fluoróforo Cy5, as sondas específicas para o ARN do norovírus GII estão marcadas com o fluoróforo ROX™ e as sondas específicas para o ARN do rotavírus estão marcadas com o fluoróforo FAM™, respetivamente. A sonda específica para o IC está marcada com o fluoróforo JOE™.

A utilização de sondas associada a colorações distinguíveis permite a deteção paralela de norovírus GI, norovírus GII, rotavírus e do IC nos canais de deteção correspondentes do instrumento PCR em tempo real.

6.1 Componentes

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 contém reagentes suficientes para 96 reações. O produto consiste nos seguintes componentes:

- Detection Mix¹⁾
- PC²⁾
- NTC³⁾

¹⁾ Contém material biológico de origem animal

²⁾ Positive Control (controlo positivo) (ARN específico de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus)

³⁾ No Template Control (controlo negativo)

À exceção da polimerase do ADN e da transcriptase reversa, que estão incluídas no FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5, o componente Detection Mix contém todos os reagentes (tampão PCR, sais de magnésio, primers e sondas) para permitir a deteção e diferenciação do norovírus GI e do norovírus GII e a deteção do ARN específico do rotavírus, bem como do ARN específico do IC.

O PC contém ARN específico do norovírus GI e norovírus GII bem como do rotavírus. Utiliza-se para verificar a funcionalidade dos sistemas de amplificação e deteção específicos do ARN do norovírus GI, norovírus GII e rotavírus.

O NTC não contém ARN específico de norovírus GI, norovírus GII ou rotavírus, mas contém o modelo de IC. O NTC é utilizado como controlo negativo para a PCR em tempo real específica do ARN de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus e indica a possível contaminação do componente Detection Mix.

6.2 Instrumentos PCR em tempo real

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi desenvolvido e validado para utilização com os seguintes instrumentos PCR em tempo real:

- CFX96™ Deep Well Dx System (Bio-Rad)
- CFX96™ Dx System (Bio-Rad)
- QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)
- Rotor-Gene® Q5/6 plex Platform (QIAGEN)

NOTA



Certifique-se de que todos os instrumentos utilizados foram instalados, calibrados, verificados e mantidos de acordo com as instruções e recomendações do fabricante.

6.3 Tipos de amostras

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi validado para utilização com o seguinte tipo de amostras:

- Fezes humanas

ATENÇÃO



Não utilize outros tipos de amostras! A utilização de outros tipos de amostras pode comprometer o desempenho do produto.

7. Material necessário mas não fornecido

Os instrumentos e consumíveis adicionais seguintes são necessários para a utilização do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, mas não são fornecidos com este produto:

- Instrumento PCR em tempo real adequado (consulte o capítulo 6.2 Instrumentos PCR em tempo real)
- Sistema ou kit de extração de ácido nucleico adequado (consulte o capítulo 9.2 Preparação de amostras)
- Agitador vortex
- Centrifugadora (por ex. centrifugadora de bancada) para centrifugação de reagentes do kit
- Centrifugadora para centrifugação de PCR plates (placas PCR)
- Placas de reação com 96 poços ou tubos de reação adequados com material de fecho (ótico) correspondente
- Pipetas (ajustáveis)
- Pontas de pipeta com filtros (descartáveis)
- Luvas sem pó (descartáveis)

Reagentes necessários mas não incluídos no FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5:

- FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5 (N.º de encomenda FS0011515)
- AltoStar® Internal Control 1.5 (N.º de encomenda IC15-46)

8. Advertências, precauções e limitações

- Antes da primeira utilização, verifique o produto e os seus componentes relativamente a integralidade quanto ao número, tipo e conteúdos. Não utilize um produto defeituoso ou incompleto, o desempenho do produto poderia ficar comprometido.
- Condições de armazenamento incorretas podem comprometer o desempenho do produto.
- Não ultrapasse a sequência descongelar-congelar e a duração de manuseamento conforme especificado nestas instruções de utilização, pois tal poderia comprometer o desempenho do produto.
- Não utilize produtos para além da data de validade. A utilização de produtos expirados pode comprometer o desempenho do produto.
- Não utilize outros tipos de amostras! A utilização de outros tipos de amostras pode comprometer o desempenho do produto.
- O manuseamento incorreto de componentes e amostras do produto poderá causar contaminação e pode comprometer o desempenho do produto:
 - Não troque tampas de frascos ou garrafas.
 - Armazene o material positivo e/ou potencialmente positivo separado dos componentes do kit.
 - Utilize áreas de trabalho separadas para a preparação da amostra/preparação da reação e as atividades de amplificação/deteção.
 - Elimine sempre as luvas após manusear material positivo e/ou potencialmente positivo.
 - Não abra as PCR plates (placas PCR) e/ou tubos após a amplificação.
- Não misture componentes de lotes de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 diferentes, pois tal poderia comprometer o desempenho do produto.

- As amostras devem ser sempre tratadas como sendo infecciosas e com risco (biológico), em conformidade com os procedimentos laboratoriais e de segurança. No caso de derrames de material da amostra, utilize imediatamente um desinfetante apropriado. Manuseie os materiais contaminados como se se tratassem de materiais com risco biológico.
- A presença de inibidores de PCR poderia causar resultados inválidos ou falsos negativos.
- A eliminação de resíduos perigosos e biológicos deve cumprir os regulamentos nacionais e locais para evitar a contaminação ambiental.
- O armazenamento de eluatos nas condições erradas poderá provocar a degradação das sequências-alvo do norovírus GI, norovírus GII e/ou rotavírus, o que poderia comprometer o desempenho do produto.
- A falta de centrifugação dos componentes do produto após a descongelação poderá provocar contaminação com resíduos de reagentes nas tampas, o que poderia comprometer o desempenho do produto.
- Não exceda o tempo de armazenamento da mistura PCR, pois tal poderia comprometer o desempenho do produto.
- À semelhança de qualquer outro teste de diagnóstico, os resultados devem ser interpretados tendo em consideração todos os dados clínicos e laboratoriais.
- No caso de a amostra conter outros agentes patogênicos que não o norovírus GI, o norovírus GII e/ou o rotavírus, poderá haver concorrência com a amplificação alvo ou reatividades cruzadas, causando resultados de exames IVD incorretos.
- A existência potencial de mutações nas regiões alvo do genoma do norovírus GI, norovírus GII e/ou rotavírus abrangidas pelos primers e/ou sondas utilizados no kit poderá resultar na incapacidade de detecção da presença dos agentes patogênicos.

9. Procedimento

ATENÇÃO

O manuseamento incorreto de componentes e amostras do produto poderá causar contaminação e pode comprometer o desempenho do produto:



- Não troque tampas de frascos ou garrafas.
- Armazene o material positivo e/ou potencialmente positivo separado dos componentes do kit.
- Utilize áreas de trabalho separadas para a preparação da amostra/preparação da reação e as atividades de amplificação/deteção.
- Elimine sempre as luvas após manusear material positivo e/ou potencialmente positivo.
- Não abra as PCR plates (placas PCR) e/ou tubos após a amplificação.

ATENÇÃO



Não misture componentes de lotes de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 diferentes, pois tal poderia comprometer o desempenho do produto.

9.1 Recolha, manuseamento e armazenamento de amostras

Antes da utilização, as amostras de suspensão de fezes não devem ser armazenadas durante mais de 48 horas à temperatura ambiente (+20 °C a +25 °C), 72 horas a uma temperatura entre +2 °C e +8 °C ou 7 dias a uma temperatura entre -25 °C e -15 °C.

ATENÇÃO



As amostras devem ser sempre tratadas como sendo infecciosas e com risco (biológico), em conformidade com os procedimentos laboratoriais e de segurança. No caso de derrames de material da amostra, utilize imediatamente um desinfetante apropriado. Manuseie os materiais contaminados como se se tratassem de materiais com risco biológico.

NOTA



O armazenamento congelado de amostras não compromete o desempenho do kit. Ao trabalhar com amostras congeladas, certifique-se de que as amostras estão totalmente descongeladas e devidamente misturadas antes da utilização.

9.2 Preparação de amostras

O ARN extraído é o material inicial para o FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5. A qualidade do ARN extraído tem um impacto profundo no desempenho do produto.

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi validado com amostras de fezes humanas utilizando o AltoStar® AM16 em combinação com o kit AltoStar® Purification Kit 1.5.

Após a conclusão da extração de ácido nucleico utilizando o AltoStar® AM16, os eluatos na eluate plate (placa de eluato) não selada mantêm-se estáveis à temperatura ambiente (máx. +30 °C) durante 4 horas.

Os eluatos numa eluate plate (placa de eluato) selada podem ser armazenados a uma temperatura entre +2 e +8 °C até 24 horas antes do início da preparação de uma reação. Para obter informações detalhadas sobre a selagem de eluate plates (placas de eluato), consulte as instruções de utilização do kit AltoStar® Purification Kit 1.5.

Os seguintes kits e sistemas alternativos de extração de ácido nucleico também podem ser adequados. No entanto, a adequação do procedimento de extração de ácido nucleico para utilização com o FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 deve ser validada pelo utilizador.

ATENÇÃO



Não utilize outros tipos de amostras! A utilização de outros tipos de amostras pode comprometer o desempenho do produto.

ATENÇÃO



As amostras devem ser sempre tratadas como sendo infecciosas e com risco (biológico), em conformidade com os procedimentos laboratoriais e de segurança. No caso de derrames de material da amostra, utilize imediatamente um desinfetante apropriado. Manuseie os materiais contaminados como se se tratassem de materiais com risco biológico.

ATENÇÃO



A presença de inibidores de PCR poderia causar resultados inválidos ou falsos negativos.

ATENÇÃO



A eliminação de resíduos perigosos e biológicos deve cumprir os regulamentos nacionais e locais para evitar a contaminação ambiental.

ATENÇÃO



O armazenamento de eluatos nas condições erradas poderá provocar a degradação das sequências-alvo do norovírus GI, norovírus GII e/ou rotavírus, o que poderia comprometer o desempenho do produto.

Para obter informações adicionais e assistência técnica relativamente ao pré-tratamento e preparação de amostras, contacte o apoio técnico da Altona Diagnostics (consulte o capítulo 15. Apoio técnico).

9.3 Preparação da master mix

Todos os reagentes e amostras devem ser completamente descongelados, misturados (através de pipetagem ou por agitação ligeira em vortex) e centrifugados brevemente antes da utilização.

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 está configurado para ser utilizado com o FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5 e o AltoStar® Internal Control 1.5, que permite controlar o procedimento de preparação de amostras (extração de ácido nucleico) e a subsequente RT-PCR.

- ▶ O IC é automaticamente adicionado no início do procedimento de purificação de ácido nucleico no AltoStar® AM16.
- ▶ Ao utilizar outros métodos para a extração de ácido nucleico, o IC tem de ser adicionado durante o passo de lise manualmente ou automaticamente pelo respetivo instrumento.
- ▶ Independentemente do método/sistema utilizado para a extração de ácido nucleico, nunca adicione o IC diretamente à amostra. O IC deve ser sempre adicionado à mistura de amostra/lysis buffer (tampão de lise). O volume do IC que deve ser adicionado depende sempre e apenas do volume da eluição. Este representa 50 % do volume da eluição. Por exemplo, se o ácido nucleico vai ser eluído em 60 µl de tampão de eluição ou água, deve ser adicionado 30 µl de IC por amostra à mistura de amostra/lysis buffer (tampão de lise).
- ▶ Prepare a master mix de acordo com o esquema de pipetagem seguinte:

Tabela 2: Esquema de pipetagem (preparação da master mix)

Número de reações (rxns)	1	12
Detection Mix	5 µl	60 µl
Amplification Mix	15 µl	180 µl
Volume da master mix	20 µl	240 µl

ATENÇÃO



A falta de centrifugação dos componentes do produto após a descongelação poderá provocar contaminação com resíduos de reagentes nas tampas, o que poderia comprometer o desempenho do produto.

9.4 Preparação da reação

- ▶ Pipete 20 µl da master mix para cada poço necessário de uma placa de reação ótica com 96 poços adequada ou um tubo de reação ótico adequado.
- ▶ Adicione 10 µl da amostra (eluato da extração de ácido nucleico) ou 10 µl dos controlos (PC ou NTC).

Tabela 3: Esquema de pipetagem (preparação da reação)

Preparação da reação	
Master mix	20 µl
Amostra ou controlo	10 µl
Volume total	30 µl

- ▶ Certifique-se de que é utilizado pelo menos 1 PC e 1 NTC por processamento.
- ▶ Misture cuidadosamente as amostras e os controlos com a master mix através de pipetagem para cima e para baixo.
- ▶ Feche a placa de reação com 96 poços com as tampas adequadas ou uma película adesiva ótica e os tubos de reação com as tampas adequadas.
- ▶ Centrifugue a placa de reação com 96 poços numa centrífuga com rotor para placas de microtitulação e os tubos de reação numa centrífuga apropriada durante 30 segundos a aproximadamente 1 000 x g (~ 3 000 rpm).
- ▶ O NTC já contém o modelo de IC com a concentração correta.

Após a conclusão da configuração da mistura PCR, a mistura RT-PCR numa PCR plate (placa PCR) selada mantém-se estável à temperatura ambiente (máx. +30 °C) durante, no máximo, 30 minutos.

ATENÇÃO



Não exceda o tempo de armazenamento da mistura PCR, pois tal poderia comprometer o desempenho do produto.

10. Programação do instrumento PCR em tempo real

Para obter informações relativas à configuração e programação dos diferentes instrumentos PCR em tempo real, consulte o manual do utilizador do respetivo instrumento.

Para obter instruções de programação detalhadas relativamente à utilização do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 em instrumentos PCR em tempo real específicos, contacte o apoio técnico da Altona Diagnostics (consulte o capítulo 15. Apoio técnico).

10.1 Definições

- Configure as seguintes definições:

Tabela 4: Definições de processamento

Definições	
Volume de reação	30 µl
Taxa de rampa	Predefinição
Referência passiva	Nenhuma

10.2 Detetores de fluorescência (corantes)

- Defina os detetores de fluorescência (corantes):

Tabela 5: Detetores de fluorescência

Alvo	Nome do detetor	Reporter	Quencher
ARN específico do norovírus GI	Norovirus GI	Cy5	(Nenhum)
ARN específico do norovírus GII	Norovirus GII	ROX™	(Nenhum)
ARN específico do rotavírus	Rotavirus	FAM™	(Nenhum)
Internal Control (controlo interno)	Internal Control	JOE™	(Nenhum)

10.3 Perfil de temperatura e aquisição de corante

- Defina o perfil de temperatura e a aquisição de corante:

Tabela 6: Perfil de temperatura e aquisição de corante

	Fase	Repetições do ciclo	Aquisição	Temperatura [°C]	Tempo [min: s]
Transcrição reversa	Suspensão	1	-	52	05:00
Desnaturação	Suspensão	1	-	95	00:05
Amplificação	Realização de ciclo	45	-	95	00:05
			Sim	58	00:25

11. Análise de dados

Para obter informações básicas relativas à análise de dados em instrumentos PCR em tempo real específicos, consulte o manual do utilizador do respetivo instrumento.

Para obter instruções detalhadas relativamente à análise dos dados gerados com o FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 em diferentes instrumentos PCR em tempo real, contacte o apoio técnico da Altona Diagnostics (consulte o capítulo 15. Apoio técnico).

11.1 Validade dos processamentos de teste de diagnóstico

11.1.1 Processamento de teste de diagnóstico válido

Um processamento de teste de diagnóstico é considerado **válido** se as seguintes condições de controlo forem cumpridas:

Tabela 7: Condições de controlo para um processamento de teste válido

ID do Controlo	Canal de deteção			
	Cy5	ROX™	FAM™	JOE™
Controlo Positivo (ARN específico de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus)	+	+	+	Não aplicável
Controlo negativo	-	-	-	+

11.1.2 Processamento de teste de diagnóstico inválido

Um processamento de teste de diagnóstico é **inválido**, (i) se o processamento não tiver sido concluído ou (ii) se alguma das condições para um ensaio de diagnóstico **válido** não existir.

No caso de um processamento de teste de diagnóstico **inválido**, repita o teste usando os restantes ácidos nucleicos purificados ou comece novamente a partir das amostras originais.

11.2 Interpretação dos resultados

ATENÇÃO



À semelhança de qualquer outro teste de diagnóstico, os resultados devem ser interpretados tendo em consideração todos os dados clínicos e laboratoriais.

11.2.1 Análise qualitativa

Tabela 8: Interpretação de resultados

Canal de deteção				Interpretação de resultados
Cy5 (norovírus GI)	ROX™ (norovírus GII)	FAM™ (rotavírus)	JOE™ (IC)	
+	+	-	+/-*	Detetado ARN específico do norovírus GI e norovírus GII.
+	-	-	+/-*	Detetado apenas ARN específico do norovírus GI.
-	+	-	+/-*	Detetado apenas ARN específico do norovírus GII.
-	-	+	+/-*	Detetado apenas ARN específico do rotavírus.
+	-	+	+/-*	Detetado ARN específico do norovírus GI e rotavírus.
-	+	+	+/-*	Detetado ARN específico do norovírus GII e rotavírus.
+	+	+	+/-*	Detetado ARN específico do norovírus GI, norovírus GII e rotavírus.
-	-	-	+	Não foi detetado ARN específico do norovírus GI nem do norovírus GII nem do rotavírus. A amostra não contém quantidades detetáveis de ARN específico do norovírus GI, norovírus GII ou rotavírus.
-	-	-	-	Inibição de RT-PCR ou falha do reagente. Repetir teste a partir da amostra original ou recolher e testar uma nova amostra.

* Não é necessária a deteção do IC no canal de deteção JOE™ para resultados positivos no canal de deteção Cy5 e/ou ROX™ e/ou FAM™. Uma carga elevada de ARN de norovírus GI e/ou norovírus GII e/ou rotavírus na amostra pode causar a redução ou ausência de sinais de IC.

12. Avaliação do desempenho

O desempenho do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi avaliado utilizando material do vírus comercialmente disponível de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus.

12.1 Fezes

12.1.1 Sensibilidade analítica

Para determinação do limite de detecção (LDD) do norovírus GI e norovírus GII, foi gerada uma série de diluições de material do vírus comercialmente disponível em fezes artificiais. Para determinação do limite de detecção (LDD) do rotavírus, foi gerada uma série de diluições de material do vírus comercialmente disponível em suspensão de fezes.

Cada diluição foi testada em 8 réplicas em 3 processamentos diferentes (total n = 24 por diluição) utilizando combinações de:

- 3 lotes de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5
- 3 lotes de FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5
- 3 lotes do kit AltoStar® Purification Kit 1.5
- 3 lotes do AltoStar® Internal Control 1.5
- 3 instrumentos AltoStar® AM16
- 3 instrumentos CFX96™ DW Dx

Para cada vírus, os dados de todos os processamentos foram combinados e foi realizada uma análise de probit para determinar o valor do LDD de 95 %.

Tabela 9: Resultados PCR utilizados para calcular a sensibilidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para o norovírus GI em suspensão de fezes artificiais

Concentração [cópias/ml]	N [total]	N [positivo]	Taxa de positividade [%]
1,00E+05	24	24	100
3,16E+04	24	24	100
1,00E+04	24	24	100
3,16E+03	24	21	88
1,00E+03	24	11	46
3,16E+02	24	0	0
1,00E+02	24	2	8
3,16E+01	24	0	0
1,00E+01	24	0	0

O LDD do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para a detecção de norovírus GI em suspensão de fezes artificiais é de 5939 cópias/ml (intervalo de confiança de 95 %: 3673–12942 cópias/ml).

Tabela 10: Resultados PCR utilizados para calcular a sensibilidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para o norovírus GII em suspensão de fezes artificiais

Concentração [cópias/ml]	N [total]	N [positivo]	Taxa de positividade [%]
1,00E+05	24	24	100
3,16E+04	24	24	100
1,00E+04	24	24	100
3,16E+03	24	24	100
1,00E+03	24	17	71
3,16E+02	24	6	25
1,00E+02	24	4	17
3,16E+01	24	4	17
1,00E+01	23*	1	4

* Uma amostra não foi processada.

O LDD do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para a detecção de norovírus GII em suspensão de fezes artificiais é de 5228 cópias/ml (intervalo de confiança de 95 %: 2 790–13 337 cópias/ml).

Tabela 11: Resultados PCR utilizados para calcular a sensibilidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para o rotavírus em suspensão de fezes

Concentração [cópias/ml]	N [total]	N [positivo]	Taxa de positividade [%]
1,00E+05	24	24	100
3,16E+04	24	24	100
1,00E+04	24	23	96
3,16E+03	24	14	58
1,00E+03	24	3	13
3,16E+02	24	1	4
1,00E+02	24	0	0
3,16E+01	24	0	0

O LDD do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para a detecção de rotavírus em suspensão de fezes é de 11 133 cópias/ml (intervalo de confiança de 95 %: 7 126–23 522 cópias/ml).

12.1.2 Especificidade analítica

A especificidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 é garantida pela seleção meticulosa dos oligonucleotídeos (primers e sondas). Os oligonucleotídeos foram verificados por análise de comparação das sequências com sequências publicamente disponíveis, para garantir que todos os genótipos de norovírus e rotavírus relevantes serão detetados.

Para verificação da especificidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, foram realizados os seguintes ensaios (consulte os capítulos 12.1.2.1 Amostras negativas a 12.1.2.3 Reatividade cruzada).

12.1.2.1 Amostras negativas

Foram testadas 32 amostras de fezes negativas de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus de doadores individuais com o FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5. Todas as amostras testadas (32 de 32) apresentaram resultados negativos para o ARN específico de norovírus GI, norovírus GII e rotavírus e positivos para o IC. A especificidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 para amostras de fezes é $\geq 95\%$.

12.1.2.2 Substâncias interferentes

Para avaliar a influência de substâncias endógenas e exógenas potencialmente interferentes no desempenho do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5, foram fortificadas substâncias selecionadas em suspensão de fezes artificiais contendo norovírus GI, norovírus GII e rotavírus numa concentração de 3 x LDD (17 817 cópias/ml, 15 684 cópias/ml e 33 399 cópias/ml, respectivamente) e em suspensão de fezes artificiais não contendo norovírus GI, norovírus GII e rotavírus.

Os resultados obtidos de amostras com substâncias potencialmente interferentes foram comparados com os resultados gerados de suspensão de fezes artificiais sem interferente adicionado. Cada amostra foi processada em 3 réplicas.

Não foi observada qualquer interferência para as amostras contendo níveis elevados de:

- Substâncias endógenas
 - Colesterol
 - ADN genómico humano
 - Sangue total humano
 - Mucina
 - Triglicéridos
- Substâncias exógenas
 - Cloreto de benzalcónio

- Etanol
- Hidrocortisona
- Mesalazina
- Naproxeno sódico
- Nistatina

ATENÇÃO



A presença de inibidores de PCR poderia causar resultados inválidos ou falsos negativos.

12.1.2.3 Reatividade cruzada

A especificidade analítica do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 no que respeita à reatividade cruzada com outros agentes patogénicos que não o norovírus GI, norovírus GII e rotavírus foi avaliada testando:

- Agentes patogénicos relacionados com o norovírus GI, norovírus GII e rotavírus
- Agentes patogénicos que provocam sintomas semelhantes a uma infeção com norovírus GI, norovírus GII ou rotavírus
- Agentes patogénicos com a probabilidade de estarem presentes em doentes com uma infeção por norovírus GI, norovírus GII ou rotavírus

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 não reagiu com qualquer um dos seguintes agentes patogénicos:

- *Astrovírus*
- *Campylobacter coli*
- *Campylobacter jejuni*
- *Clostridium difficile*
- *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC)
- *Escherichia coli*
- *Salmonella enterica*
- Sapovírus
- *Vibrio cholerae*

Além disso, foram testados norovírus GI, norovírus GII e rotavírus. O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 não gerou sinais falsos positivos no canal de detecção específico do norovírus GI (Cy5) ao testar o norovírus GII e rotavírus, no canal de detecção específico do norovírus GII (ROX™) ao testar o norovírus GI e rotavírus ou no canal de detecção específico do rotavírus (FAM™) ao testar o norovírus GI e norovírus GII.

ATENÇÃO



No caso de a amostra conter outros agentes patogênicos que não o norovírus GI, o norovírus GII e/ou o rotavírus, poderá haver concorrência com a amplificação alvo ou reatividades cruzadas, causando resultados de exames IVD incorretos.

12.1.3 Precisão

A precisão do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi avaliada utilizando um painel constituído por:

- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais altamente positiva para norovírus GI [50 x LDD (2,97E+05 cópias/ml)]
- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais altamente positiva para norovírus GII [50 x LDD (2,61E+05 cópias/ml)]
- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais altamente positiva para rotavírus [50 x LDD (5,57E+05 cópias/ml)]
- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais fracamente positiva para norovírus GI [3 x LDD (1,78E+04 cópias/ml)]
- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais fracamente positiva para norovírus GII [3 x LDD (1,57E+04 cópias/ml)]
- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais fracamente positiva para rotavírus [3 x LDD (3,34E+04 cópias/ml)]
- 1 amostra de suspensão de fezes artificiais negativa para norovírus GI, norovírus GII e rotavírus

Cada componente do painel foi testado em 6 réplicas por processamento.

Foram realizados 5 processamentos em 5 dias diferentes utilizando combinações de:

- 3 lotes de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5
- 3 lotes de FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5
- 3 lotes do kit AltoStar® Purification Kit 1.5
- 3 lotes do AltoStar® Internal Control 1.5
- 3 instrumentos AltoStar® AM16
- 3 instrumentos CFX96™ DW Dx

A repetibilidade (variabilidade intraprocessamento), a variabilidade entre lotes e a reprodutibilidade (variabilidade total) foram determinadas com base em:

- Valores do ciclo limiar (C_q^*) para as amostras altamente positivas para norovírus GI, norovírus GII e rotavírus (consulte as tabelas 12–14)
- Valores do ciclo limiar (C_q^*) para o IC nas amostras negativas para norovírus GI, norovírus GII e rotavírus (consulte a tabela 15)

* Tenha em atenção que o termo C_q escolhido é equivalente à designação de C_t , que podia ser utilizada por outros cicladores que não o CFX96™ Deep Well Dx System (Bio-Rad).

Tabela 12: Dados de precisão (CV % baseada em valores C_q) para amostras de suspensão de fezes artificiais altamente positivas para norovírus GI

	Amostra altamente positiva para norovírus GI (CV % baseada em valores C_q)
Variabilidade intraprocessamento	0,26–0,78
Variabilidade entre lotes	0,97
Variabilidade total	0,81

Todas as amostras testadas a 3 x LDD (amostras fracamente positivas) foram detetadas como positivas para norovírus GI.

Tabela 13: Dados de precisão (CV % baseada em valores C_q) para amostras de suspensão de fezes artificiais altamente positivas para norovírus GII

	Amostra altamente positiva para norovírus GII (CV % baseada em valores C_q)
Variabilidade intraprocessamento	0,28–0,80
Variabilidade entre lotes	2,26
Variabilidade total	1,85

Todas as amostras testadas a 3 x LDD (amostras fracamente positivas) foram detetadas como positivas para norovírus GII.

Tabela 14: Dados de precisão (CV % baseada em valores C_q) para amostras de suspensão de fezes artificiais altamente positivas para rotavírus

	Amostra altamente positiva para rotavírus (CV % baseada em valores C_q)
Variabilidade intraprocessamento	0,43–0,64
Variabilidade entre lotes	0,66
Variabilidade total	1,61

Todas as amostras testadas a 3 x LDD (amostras fracamente positivas) foram detetadas como positivas para rotavírus.

Tabela 15: Dados de precisão (CV % baseada em valores C_q) para o IC em amostras de suspensão de fezes artificiais negativas para norovírus GI, norovírus GII e rotavírus

	IC
Variabilidade intraprocessamento	0,81–1,28
Variabilidade entre lotes	1,48
Variabilidade total	2,10

12.1.4 Taxa de insucesso total

A solidez do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi avaliada através do teste de 33 amostras de fezes humanas negativas para norovírus GI e norovírus GII e 32 amostras de fezes humanas negativas para rotavírus de doadores individuais, fortificadas com norovírus GI, norovírus GII e rotavírus para uma concentração final de 3 x LDD (1,78E+04 cópias/ml, 1,57E+04 cópias/ml e 3,34E+04 cópias/ml). Todas as amostras testadas (33 de 33 e 32 de 32) apresentaram resultados positivos nos canais de detecção por fluorescência específicos do norovírus GI e norovírus GII (Cy5 e ROX™, respetivamente) e no canal de detecção por fluorescência específico do rotavírus (FAM™).

12.1.5 Transferência

A transferência é essencialmente um risco dependente da ordem das tarefas e independente do ensaio PCR utilizado. Para a AltoStar® Workflow, utilizou-se o kit AltoStar® Parvovirus B19 PCR Kit 1.5 como modelo exemplar. A potencial contaminação cruzada através de transferência de amostras altamente positivas foi avaliada testando alternativamente amostras altamente positivas do parvovírus B19 (1,00E+07 UI/ml) e amostras negativas (n = 44 cada por processamento; 2 processamentos) com o kit AltoStar® Parvovirus B19 PCR Kit 1.5. Não foi observada transferência, ou seja, todas as amostras negativas do parvovírus B19 tiveram um resultado negativo.

12.1.6 Desempenho clínico

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi avaliado num estudo comparativo com o Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) com marcação CE. Retrospectivamente, foram testadas em paralelo 99 amostras de fezes humanas individuais:

O Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) foi utilizado em combinação com o STARMag 96 X 4 (Seegene) e o NIMBUS (Seegene).

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 foi utilizado em combinação com o FlexStar® (RT-)PCR Amplification Mix 1.5, o kit AltoStar® Purification Kit 1.5 e o AltoStar® Internal Control 1.5 no AltoStar® AM16 e no CFX96™ DW Dx.

Para a análise qualitativa, foram excluídas todas as amostras com um resultado inválido para um ou ambos os ensaios.

Os resultados para as restantes amostras (94 para o norovírus GI e norovírus GII e 96 para o rotavírus) são apresentados nas tabelas 16 e 17, respetivamente.

Tabela 16: Resultados da avaliação da sensibilidade e da especificidade de diagnóstico do norovírus GI e norovírus GII em amostras de fezes

		Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene)	
		POSITIVO	NEGATIVO
FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5	POSITIVO	38	0
	NEGATIVO	0	56

A sensibilidade e a especificidade de diagnóstico do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 em comparação com o Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) para o norovírus GI e norovírus GII foram de 100 % (intervalos de confiança 90,26 %–100 % e 93,62 %–100 %, respetivamente).

Tabela 17: Resultados da avaliação da sensibilidade e da especificidade de diagnóstico do rotavírus em amostras de fezes

		Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene)	
		POSITIVO	NEGATIVO
FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5	POSITIVO	22	0
	NEGATIVO	0	74

A sensibilidade e a especificidade de diagnóstico do FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 em comparação com o Allplex™ GI-Virus Assay (Seegene) para o rotavírus foram de 100 % (intervalos de confiança 84,56 %–100 % e 95,14 %–100 %, respetivamente).

13. Eliminação

Elimine os resíduos perigosos e biológicos em conformidade com os regulamentos nacionais e locais. Os resíduos e os componentes excedentes não devem entrar em contacto com redes de esgoto, cursos de água ou o solo.

ATENÇÃO



As amostras devem ser sempre tratadas como sendo infecciosas e com risco (biológico), em conformidade com os procedimentos laboratoriais e de segurança. No caso de derrames de material da amostra, utilize imediatamente um desinfetante apropriado. Manuseie os materiais contaminados como se se tratassem de materiais com risco biológico.

ATENÇÃO



A eliminação de resíduos perigosos e biológicos deve cumprir os regulamentos nacionais e locais para evitar a contaminação ambiental.

14. Controlo de qualidade

De acordo com o sistema de gestão da qualidade da Altona Diagnostics GmbH certificado pela EN ISO 13485, cada lote de FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 é testado face a especificações predeterminadas de modo a garantir uma qualidade do produto consistente.

15. Apoio técnico

Para apoio ao cliente, contacte o apoio técnico da Altona Diagnostics:

e-mail: support@altona-diagnostics.com

telephone: +49-(0)40-5480676-0

NOTA



Qualquer incidente grave que tenha ocorrido em relação a este produto deve ser comunicado à Altona Diagnostics e à autoridade competente do seu país.

16. Bibliografia

- [1] Chhabra P, de Graaf M, Parra GI, Chan MC, Green K, Martella V, Wang Q, White PA, Katayama K, Vennema H, Koopmans MPG, Vinjé J. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *Journal of General Virology*. 2019 Oct; Volume 100(10):1393–1406. doi: 10.1099/jgv.0.001318. PMID: 31483239.
- [2] Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, Verhoef L, Premkumar P, Parashar UD, Koopmans M, Lopman BA. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014 Jun; Volume 14, Issue 8, 725–730. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4).

- [3] Vinjé J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015 Jan; Volume 53:373–381. doi: 10.1128/JCM.01535-14. PMID: 24989606.
- [4] Versalovic, James, Carroll, Karen C., Funke, Guido, Jorgensen, James H., Landry, Marie Louise and David W. Warnock (ed). *Manual of Clinical Microbiology*. 10a edição. ASM Press, 2011.
- [5] Cohen, Jonathan, Powderly, William G, and Steven M Opal. *Infectious Diseases*. Terceira edição. Mosby, 2010.

17. Marcas comerciais e isenções de responsabilidade

AltoStar®, FlexStar® (Altona Diagnostics); QuantStudio™ (Applied Biosystems); CFX96™ (Bio-Rad); JOE™ (Life Technologies); Rotor-Gene® (QIAGEN); Allplex™ (Seegene); FAM™, ROX™ (Thermo Fisher Scientific).

Os nomes registrados, marcas comerciais, etc. utilizados neste documento, mesmo onde não estão especificamente marcados como tal, não devem ser considerados como estando desprotegidos pela legislação.

O FlexStar® Norovirus Type & Rotavirus RT-PCR Detection Mix 1.5 é um kit de diagnóstico com a marcação CE de acordo com a Diretiva Europeia 98/79/EC relativa ao diagnóstico *in vitro*.

Produto não licenciado junto da Health Canada e não autorizado ou aprovado pela FDA.

Não disponível em todos os países.

© 2022 Altona Diagnostics GmbH; todos os direitos reservados.

18. Explicação de símbolos

Símbolo	Explicação
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>
	Número de item de comércio internacional
	Código do lote
	Conteúdo
	Cor da tampa
	Número de catálogo
	Número
	Componente
	Consulte as instruções de utilização
	Contém o suficiente para "n" testes/reações (rxns)
	Limite de temperatura
	Data de validade
	Fabricante
	Atenção
	Número de material

Símbolo	Explicação
	Versão
	Nota
	Contém material biológico de origem animal

19. Histórico de revisões

Tabela 18: Histórico de revisões

Identificador	Data de emissão [mês/ano]	Modificações
MAN-FS0071540-PT-S01	05/2022	Lançamento inicial

página deixada intencionalmente em branco

altona Diagnostics GmbH
Mörkenstr. 12
22767 Hamburg, Germany

phone +49 40 548 0676 0
fax +49 40 548 0676 10
e-mail info@altona-diagnostics.com

www.altona-diagnostics.com

