

SIMPLE Ag SARS-CoV-2 / Flu A+B

USO EXCLUSIVO PROFESIONAL

ESTAS INSTRUCCIONES DEBEN DE SER LEÍDAS CON ATENCIÓN ANTES DE PROCEDER A UTILIZAR EL TEST.

INTRODUCCIÓN

• Intención de uso

Test inmunocromatográfico en un solo paso para la detección cualitativa simultánea, en tiras diferentes, de antígenos del Virus SARS-CoV-2, Influenza A e Influenza B a partir de muestras respiratorias humanas de tipo frotis nasofaríngeo y orofaríngeo.

• Información general

El virus SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que produce una infección conocida como Covid-19. Se transmite principalmente a través de aerosoles y gotas generadas por una persona infectada al hablar, respirar o cuando tose o estornuda. Tratándose de un virus muy contagioso, el diagnóstico rápido de la enfermedad es especialmente importante de cara al aislamiento del paciente y para evitar la propagación del virus.

La infección por los virus de Influenza A y B también es una afección mayoritariamente respiratoria, que cursa con síntomas parecidos a los de Covid-19, lo cual avala la detección simultánea discriminatoria a través de este test.

El test Ag SARS-CoV-2 / Flu A+B permite detectar en la misma muestra tanto la nucleoproteína del virus de SARS-CoV-2, como las nucleoproteínas de los virus de Influenza A y B.

Esta prueba se usa exclusivamente para diagnóstico *in vitro*.

Los resultados de esta prueba se usarán para apoyar los datos disponibles a partir de la evaluación clínica del paciente; el test no constituye en sí mismo un diagnóstico definitivo. Un resultado negativo no excluye una infección por SARS-CoV-2 o Influenza. En el caso de obtener un resultado negativo para un paciente que presenta la sintomatología típica de este tipo de infecciones, se recomienda confirmar el resultado por RT-PCR.

El test no debe emplearse como la base única para la toma de decisiones (tratamiento, aislamiento,...).

Es un test para uso por profesionales. No es un test de uso de autodiagnóstico.

• Población a la que está destinada la prueba

El test está dirigido a toda la población en general, pues cualquier individuo es susceptible de ser contagiado por estos dos virus.

Incidencia en la población de la enfermedad o infección a la que responde la prueba

SARS-CoV-2: La incidencia de la enfermedad en la población mundial está en continuo cambio ya que depende de cómo va evolucionando la pandemia y de la región analizada en cada momento. A dos años desde el comienzo de la pandemia se han acumulado en el mundo más de 500 millones de casos totales.¹

Influenza: a nivel mundial, entre principios de noviembre de 2019 y finales de diciembre 2020, 614.907 muestras respiratorias recopiladas durante la vigilancia hospitalaria y ambulatoria fueron positivas en Influenza (el 19% de todas las muestras analizadas). De estas muestras positivas, el 63% fueron tipificadas como influenza A y 37% como influenza B.² La WHO estima que las epidemias anuales de gripe provocan aproximadamente entre 3 y 5 millones de casos de enfermedades graves y entre 300.000 y 500.000 muertes.

• Características del virus y su infección

SARS-CoV-2: los coronavirus son virus de ARN monocatenario que pertenecen a la familia Coronaviridae. Poseen una envoltura externa que tiene forma parecida a una corona, de ahí su nombre. Las cuatro proteínas estructurales más importantes del virus son la proteína espiga (Spike -S-), la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la membrana (M) y la proteína de la envoltura (E). De ellas, la proteína S es la encargada de interactuar con los receptores de las células humanas, de ahí, su importancia como blanco para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y vacuna.³

Los coronavirus se clasifican en tres tipos: α , β (virus patógenos exclusivamente en mamíferos) y γ (infectan principalmente aves). Hasta la fecha se han identificado siete tipos de coronavirus humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y el nuevo coronavirus identificado por primera vez en Wuhan en 2019, SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19. El nuevo coronavirus se asocia a casos de neumonía con sintomatología frecuente de tos seca, fiebre, fatiga o pérdida del olfato, pudiendo evolucionar con facilidad hacia una neumonía grave, síndrome respiratorio agudo severo, fallo multiorgánico fatal e incluso la muerte.^{4,5} Su tasa de mortalidad se sitúa en 1-2% dependiendo de la situación geográfica.

Influenza: el virus de Influenza es un virus de ARN que presenta en su envoltura las proteínas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). La proteína H es responsable de la interacción con las células del huésped y, por lo tanto, de la entrada del virus, mientras que la proteína N participa tanto en la replicación del virus como en su salida de la célula. Las proteínas virales H y N son las más variables antigénicamente, mientras que la nucleoproteína del virus, detectada por los anticuerpos empleados tanto para Influenza A como para Influenza

B, se encuentra mucho más conservada.

Los virus de influenza A se dividen en subtipos según las proteínas H y N de la superficie del virus. Actualmente, los subtipos de virus de influenza A que circulan con mayor frecuencia entre las personas son: A (H1N1) y A (H3N2). En cambio, los virus de influenza B se clasifican en dos linajes: B/Yamagata y B/Victoria.

Los síntomas asociados con la infección por el virus de la gripe varían desde una enfermedad respiratoria leve, limitada al tracto respiratorio superior y caracterizada por fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos, dolor de cabeza, dolor muscular y fatiga, hasta una neumonía severa y en algunos casos letal debida al virus de Influenza en sí o a una infección bacteriana secundaria del tracto respiratorio inferior. La infección por el virus de Influenza también puede provocar, en algunos casos, una amplia gama de complicaciones no respiratorias que afectan el corazón, al sistema nervioso central y otros sistemas de órganos.⁶

FUNDAMENTO O PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TEST

El test Ag SARS-CoV-2/Flu A+B es un test inmunocromatográfico que tiene dos tiras colocadas en el interior de una carcasa doble.

1. Tira Ag SARS-CoV-2 emplea una combinación de:

a. Partículas de látex moradas conjugadas a un antígeno reconocido por un anticuerpo específico para dicho antígeno unido a la membrana conformando la llamada banda de control del test (posición C de la carcasa).

b. Partículas de látex rojas conjugadas a un anticuerpo específico frente a la nucleoproteína del virus SARS-CoV-2 que coopera con otro anticuerpo específico para esta proteína situado en la membrana del test, bajo la banda de control (posición T de la carcasa).

2. Tira Influenza emplea una combinación de:

a. Partículas de látex moradas conjugadas a un antígeno reconocido por un anticuerpo específico para dicho antígeno unido a la membrana conformando la llamada banda de control del test (posición C de la carcasa).

b. Partículas de látex azules conjugadas a un anticuerpo específico frente a la nucleoproteína del virus de la Influenza tipo B que coopera con otro anticuerpo específico para dicha proteína situado en la membrana, debajo de la banda de control (posición T2 de la carcasa).

c. Partículas de látex rojas conjugadas a un anticuerpo específico frente a la nucleoproteína del virus de la Influenza tipo A que coopera con otro anticuerpo específico para dicha proteína situado en la membrana, debajo de la banda que detecta Influenza tipo B (posición T1 de la carcasa).

En este test la muestra se trata, en primer lugar, con el tampón diluyente de la muestra (incluido en este kit) para conseguir la extracción de los virus SARS-CoV-2 e Influenza. Tras la extracción, sólo se necesita añadir un volumen determinado del extracto a las tiras reactivas y esperar 15 minutos.

Cuando la muestra extraída fluye a través de las tiras, las

partículas coloreadas migran. En el caso de una muestra positiva, los anticuerpos presentes en las partículas reaccionarán con los antígenos del virus, formando un complejo partícula-antígeno que, a su vez, será retenido en la membrana por otros anticuerpos específicos para dicho antígeno.

Dependiendo del virus contenido en la muestra, serán visibles diferentes líneas de color. Estas líneas se usan para interpretar el resultado a los 15 minutos de incubación a temperatura ambiente (ver Fig.1).

Estas instrucciones de uso aplican a las referencias comerciales del producto: 9.242.XXX.YY.ZZZ.

MATERIALES INCLUIDOS EN EL KIT

- 20 dispositivos de reacción.
- 20 hisopos estériles

Goodwood ref. GW-1237NP  0197

- 1 bolsa que contiene 20 viales individuales con el tampón de dilución de la muestra.
- Controles positivos y correspondientes instrucciones de uso en la referencia comercial que aplique.
- Datamatrix en la referencia comercial que aplique.
- Instrucciones de uso.

La información sobre la composición de los reactivos se indica en la ficha de seguridad del producto. Puede solicitar una copia de la misma a través de la dirección de correo electrónico msds@operon.es

MATERIALES NO INCLUIDOS EN EL KIT

- Cronometro

Existen controles a disposición del usuario para validar los resultados obtenidos, que se pueden también adquirir como referencias comerciales independientes.

EQUIPOS PARA LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El test puede interpretarse visualmente o mediante el uso del lector de test de inmunocromatografía de OPERON.

Para este diagnóstico, se ha evidenciado una concordancia entre la interpretación visual y con el lector de tiras IC OPERON de un 99%.

OPERON Lateral Flow Reader



IUL, S.A.

Carrer de la Ciutat d'Asunción, 4
08030 Barcelona, ESPAÑA

PRECAUCIONES

Comprobar las precauciones que aplican de esta lista ejemplo:

- Las muestras de los pacientes deben ser

manipuladas con cuidado ya que pueden contener agentes infecciosos. A lo largo de todo el proceso se deben usar guantes desechables y otros medios de protección eventualmente requeridos.

2. El tampón de dilución de la muestra contiene azida de sodio como agente anti-microbiano. Evitar el contacto directo con la piel y las mucosas. Desechar de forma apropiada. No usar el tampón si manifiesta indicios de contaminación o precipitación.

3. No comer, beber, fumar, almacenar o preparar alimentos en la zona donde se manejan los reactivos y las muestras.

4. Una vez finalizada la tarea, limpiar las superficies de trabajo con agua y jabón y terminar desinfectando con una solución adecuada. Por último, eliminar los guantes y lavar las manos con agua y jabón frotándolas bien.

5. No intercambiar los componentes de kits con distinto número de lote.

6. En el caso de almacenar el test refrigerado, dejar que todos los componentes del kit y las muestras alcancen la temperatura ambiente, pues reactivos y/o muestras frías pueden reducir la funcionalidad del test. Se recomienda esperar de 20 a 30 minutos para alcanzar la temperatura ambiente.

7. Utilizar todos los reactivos únicamente *in vitro*.

8. No usar los componentes del kit después de las fechas de caducidad.

9. En caso de rotura de la caja externa, el producto puede ser utilizado si ninguno de los componentes ha sido dañado.

10. En caso de rotura o alteración del envasado primario desechar el test.

11. Sacar la tira o el dispositivo de la bolsa de aluminio cuando vaya a realizarse el ensayo, para evitar exponer el producto innecesariamente en exceso a factores ambientales que puedan perjudicarlo.

12. Es muy importante añadir el volumen correcto de muestra extraída a las dos zonas de adición de muestra señaladas en la carcasa. Si es inferior al indicado, puede ser que no se realice la cromatografía porque no llegue suficiente muestra a la zona de reacción; si es superior, puede que la cromatografía no se desarrolle correctamente debido a que el volumen de muestra sobrepasa la capacidad de absorción de la tira.

13. El producto usado debe desecharse conforme a la legislación vigente.

14. No usar el test si aparece alguna línea de color en la zona de resultados antes de empezar a usarlo.

15. Todas las muestras respiratorias deben homogeneizarse minuciosamente antes de realizar la prueba con el objeto de asegurar la toma de una muestra representativa.

16. Si después de homogeneizar la muestra quedaran zonas viscosas, evitar tomar la muestra de esa zona. Si la pipeta se obstruye, devuelva la muestra al recipiente y vuelva a tomar la muestra.

17. No emplear muestras de esputo o saliva ya que los resultados podrían no ser válidos.

19. No tirar la caja externa del kit hasta que se haya utilizado todo el contenido. La caja contiene información esencial respecto al marcado CE del producto y lotificación.

20. Cualquier incidente grave relacionado con el producto deberá comunicarse al fabricante y a la autoridad competente del Estado miembro en el que estén establecidos el usuario y/o el paciente.

ALMACENAMIENTO

El producto Simple Ag SARS-CoV-2/FluA+B se puede conservar a cualquier temperatura comprendida entre +2 y +30 °C.

Su fecha de caducidad de cada componente está impresa en los envoltorios de aluminio.

Se deben utilizar las tiras reactivas una vez atemperadas (si se almacenan refrigeradas) y abierto su envoltorio protector.

El producto mantiene la estabilidad reclamada una vez abierto.

MUESTRAS

- El test está diseñado para analizar muestras respiratorias humanas del tipo frotis nasofaríngeos y orofaríngeos.

- Las muestras resuspendidas en el tampón de dilución del producto tienen que ser analizadas inmediatamente después de la toma, no se recomienda almacenarlas para su uso posterior.

- Se recomienda procesar las muestras lo antes posible tras su recogida. En el caso de muestras recogidas en un medio de transporte para virus, diferente al tampón de dilución de muestra del producto, se remite a las especificaciones de cada medio con respecto a la estabilidad de las muestras resuspendidas y condiciones de almacenamiento.

- Limitar los ciclos de congelación/descongelación de las muestras, ya que podrían afectar negativamente a los resultados.

- No centrifugar las muestras antes de su uso con el test Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B, ya que la eliminación de material celular podría afectar negativamente a la sensibilidad de la prueba.

- Se han evaluado varios tipos de hisopos para la toma de muestra. Si la muestra es nasofaríngea, se recomienda utilizar el hisopo nasofaríngeo de marca Goodwood incluido en el kit o el hisopo FLOQSwabs de Copan Flock Technologies (ref. 503CS01) de prestaciones similares. En el caso de muestras orofaríngeas, se recomienda utilizar los hisopos orofaríngeos FLOQSwabs de Copan Flock Technologies (ref. 502CS01).

- El test es compatible, al menos, con los medios de transporte de marca Vircell y CPM Científica.

En el caso de utilizar medios de transporte diferentes al tampón de dilución del producto, es posible que las prestaciones del test varíen en función del tipo y

volumen empleado.

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS y PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL TEST

Nota General: a lo largo del desarrollo del test, deben usarse guantes desechables debido al manejo de muestras infecciosas. Una vez finalizado el trabajo, proceder con la higiene de acuerdo al punto 4 del apartado "Precauciones".

EL PROCEDIMIENTO A SEGUIR DEPENDERÁ DEL TIPO DE MUESTRA A UTILIZAR

▪ **Procedimiento para uso del test con muestras de frotis orofaríngeo/nasofaríngeo en tampón de dilución del test.**

1. Si la muestra es nasofaríngea, proceder a la toma de muestra utilizando el hisopo incluido en el kit. En el caso de muestras orofaríngeas, se recomienda utilizar los hisopos indicados en el apartado "MUESTRAS" o unos de características similares si estos no estuvieran disponibles.
2. Introducir el hisopo impregnado con la muestra en el vial suministrado con el kit y que contiene el tampón de dilución de la muestra.
3. Rotar vigorosamente el hisopo en el tampón durante 30 segundos para lograr una buena extracción de la muestra.
4. Sacar el hisopo presionándolo contra las paredes del tubo para lograr que se desprenda la mayor cantidad de muestra posible.
5. Desechar el hisopo.
6. Poner el tapón-gotero en el tubo y esperar 2 minutos.
7. Sacar el dispositivo de su envoltorio y colocarlo en una superficie plana.
8. Agitar suavemente sin volcar el vial-gotero que contiene la muestra extraída.
9. Añadir 5 gotas, lentamente y permitiendo la absorción de la muestra entre cada gota, en la zona de adición de la muestra de cada una de las dos tiras (ventanas rectangulares señaladas con una flecha).
10. Esperar 15 minutos, leer e interpretar el resultado.

▪ **Procedimiento para uso del test con muestras de frotis orofaríngeo/nasofaríngeo en medio de transporte para virus.**

1. Dispensar 160 μ L (o 7 gotas) del tampón de dilución de la muestra en un microtubo de plástico (no incluido en el kit).
2. Añadir 160 μ L de muestra con micropipeta (no incluida en el kit) y mezclar mediante pipeteo, procurando no generar espuma (evitar vórtex).
3. Sacar el dispositivo de reacción de su envoltorio y colocarlo en una superficie plana.
4. Añadir 140 μ L de la mezcla muestra+tampón de dilución con micropipeta (no incluida en el kit) en la zona de adición de la muestra de la tira (ventana rectangular señalada con una flecha). La adición debe realizarse lentamente, gota a gota, para asegurar la correcta absorción de la muestra.
5. Esperar 15 minutos, leer e interpretar el resultado.

LECTURA DE RESULTADOS

Las tiras que se muestran en la Fig. 1 son un ejemplo de los distintos resultados que se pueden obtener con el test Ag SARS-CoV-2/Flu A+B.

En cada tira reactiva pueden aparecer diferentes bandas coloreadas que estarán delimitadas por unas líneas horizontales negras impresas a ambos lados de la carcasa.

▪ **Tira Ag SARS-CoV-2** (situada en la parte izquierda de la carcasa).

a. **Banda morada:** constituye la banda de control y debe aparecer siempre, ya que indica que la cromatografía ha transcurrido con normalidad.

b. **Banda roja:** indica la presencia del virus SARS-CoV-2 en la muestra.

▪ **Tira Influenza** (situada en la parte derecha de la carcasa).

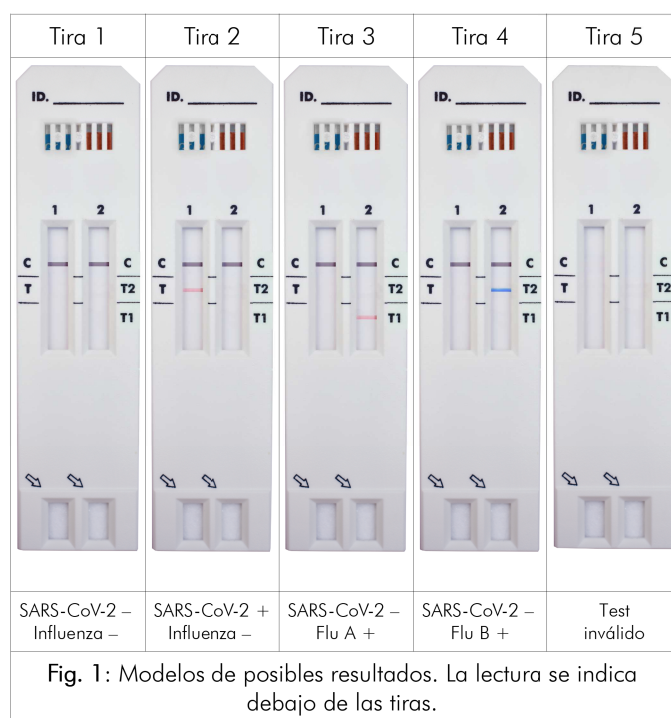
a. **Banda morada:** constituye la banda de control y debe aparecer siempre ya que indica que la cromatografía ha transcurrido con normalidad.

b. **Banda azul:** indica la presencia del virus Influenza tipo B en la muestra.

c. **Banda roja:** indica la presencia del virus Influenza tipo A en la muestra.

La banda morada de control debe aparecer siempre.

La Figura 1 muestra ejemplos de posibles resultados. Los positivos mostrados responden a infecciones víricas individuales. En el caso de coinfecciones, se verán varias bandas de color, rojo-azul o rojo-rojo, en una o en las dos tiras).



▪ **Tira 1: resultado NEGATIVO**

Sólo aparece una línea transversal **MORADA** en en

ambas tiras alineada con la letra "C" marcada en la carcasa. Esta banda constituye la banda de control y debe aparecer siempre ya que indica que la cromatografía transcurre con normalidad.

■ **Tiras 2-4: resultados POSITIVOS**

■ **Tira 2: SARS-CoV-2 POSITIVO – Influenza A y B negativo**

En la tira Ag SARS-CoV-2 (situada en el lado izquierdo de la carcasa), aparece una línea MORADA (control) alineada con la letra "C" y una línea ROJA alineada con la letra "T".

En la tira Influenza, sólo aparece la banda MORADA de control alineada con la letra "C".

■ **Tira 3: SARS-CoV-2 negativo - Influenza A POSITIVO - Influenza B negativo**

En la tira Influenza (situada en el lado derecho de la carcasa), aparece una línea MORADA (control) alineada con la letra "C" y una línea ROJA alineada con la letra "T1".

En la tira Ag SARS-CoV-2 (situada en el lado izquierdo de la carcasa), sólo aparece una línea MORADA (control) alineada con la letra "C".

■ **Tira 4: SARS-CoV-2 negativo – Influenza A negativo - Influenza B POSITIVO**

En la tira Influenza (situada en el lado derecho de la carcasa), aparece una línea MORADA (control) alineada con la letra "C" y una línea AZUL alineada con la letra "T2".

En la tira Ag SARS-CoV-2 (situada en el lado izquierdo de la carcasa), sólo aparece una línea MORADA (control) alineada con la letra "C".

■ **Tira 5: resultado INVÁLIDO**

No aparecen las bandas de control, el color morado de las bandas de control aparece claramente alterado. Esto indica un funcionamiento anómalo del test. Ante un resultado inválido, se recomienda repetir el test con un nuevo dispositivo de reacción, siguiendo estrictamente las instrucciones de uso descritas en este manual.

Toda línea que aparezca pasados los 15 minutos de reacción no tendrá valor diagnóstico.

NOTA: el diagnóstico final y definitivo lo establece el médico clínico. Este test sólo detecta los virus respiratorios SARS-CoV-2 e Influenza en una muestra, pero no constituye un argumento definitivo para afirmar que la persona padece de una infección por dichos virus.

El test puede interpretarse visualmente o mediante el uso del lector de test de inmunocromatografía de OPERON. La guía rápida para la interpretación del test con dicho lector se encuentra disponible en la siguiente dirección web: <https://operon.es/es/operon-lateral-flow-reader/>
Importante: antes de introducir el test en el lector revisar que no hay partículas de polvo, fibras etc. en la ventana de resultados puesto que pueden interferir con la lectura.

CONTROL DE CALIDAD

Si no aparece ninguna línea (color) el test es inválido, ya sea porque se realizó incorrectamente o porque los reactivos se han deteriorado. En este caso, repetir el análisis ciñéndose estrictamente al protocolo de trabajo detallado en estas hojas de instrucciones.

ADVERTENCIA: Se recomienda la inclusión de nuestros controles de resultado conocido para asegurar que los datos obtenidos son correctos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

1. El test Ag SARS-CoV-2/Flu A+B sirve para la identificación (diferencial) del virus SARS-CoV-2 y del virus de Influenza A y B, detectando su presencia en muestras respiratorias humanas de tipo frotis nasofaríngeo/orofaríngeo siempre y cuando la carga viral sea igual o superior al límite de detección del ensayo.

2. Este test es cualitativo, no cuantitativo, aunque la intensidad de las bandas positivas está relacionada con la cantidad de analito detectable en la muestra.

3. Se han evaluado un alto número de muestras respiratorias para asegurar el correcto funcionamiento del test. La correlación de resultados con otras técnicas de referencia (como RT-PCR Real Time) fue buena. Sin embargo, este estudio no excluye posibles interferencias en el funcionamiento del test al analizar otras muestras respiratorias.

4. Es importante controlar el tiempo de reacción. Si el tiempo de reacción es menor al indicado, las muestras que tienen una cantidad de analito superior al límite de sensibilidad podrán observarse claramente pero las que están en el límite no aparecerán. Si el tiempo de reacción es mayor al indicado, la sensibilidad del test podría verse alterada y dar lugar a interpretaciones erróneas.

5. Los resultados del test deben ser interpretados junto con la información disponible de los estudios epidemiológicos, valoración clínica del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.

6. Es muy importante añadir la cantidad adecuada de muestra a las tiras reactivas (5 gotas con la pipeta de plástico suministrada en el kit) pues con un volumen inferior podrían aparecer resultados falsos negativos, mientras que un volumen mayor podría impedir el correcto desarrollo de la cromatografía.

7. La recogida, transporte y/o manipulación inadecuados de la muestra pueden afectar a los resultados.

8. En el caso de muestras con una carga viral de Influenza B muy alta, además de una señal azul muy intensa en la zona test correspondiente a Flu B, podría aparecer una señal inespecífica más tenue y de color azul en la zona test correspondiente a Flu A. Esto no significa que haya infección por el virus de Influenza A.

9. Los anticuerpos presentes en el test pueden no detectar todas las variantes antigénicas de los virus SARS-COV-2 e Influenza así como nuevas cepas que

puedan aparecer con el tiempo. Se detalla en el apartado de Sensibilidad Analítica las cepas analizadas con el test Ag SARS-CoV-2/Flu A+B.

SENSIBILIDAD ANALÍTICA

▪ **Tira Ag SARS-COV-2**

La sensibilidad analítica alcanzada es de 1.56 ng/mL con proteína N recombinante y el límite de detección obtenido con el virus SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, ATCC ref. NR-52287) es de:

- $3,1 \times 10^2$ TCID₅₀/mL en muestra nasofaríngea.
- $1,1 \times 10^2$ TCID₅₀/mL en muestra orofaríngea.

El test detecta con una sensibilidad analítica similar a la del virus SARS-CoV-2 aislado originalmente, las siguientes variantes:

– variante Gama P.1 (Brazil), Sino Biological, Cat. n. 40588-V07E11, proteína N expresando mutación P080R.

– variante Delta B.1.617.2 (India), Sino Biological, Cat. n. 40588-V07E2, proteína N expresando mutaciones D63G, R203M y D377Y.

– variante Beta B.1.351 (Sudáfrica), Sino Biological, Cat. n. 40588-V07E9, proteína N expresando mutación T205I.

– variante Omicron B.1.1.529 (Sudáfrica), Cat. n. 40588-V07E34, proteína N expresando mutaciones P13L, R203K, G204R y delección de ERS31-33.

– variante Beta, B.1.351, Virus SARS-CoV-2 USA/MD-HP01542/2021 inactivado por irradiación, BEI Resources, Cat. n. NR-55351.

– variante Alpha, B.1.1.7, Virus SARS-CoV-2 hCoV-19/USA/CA_CDC_5574/2020 inactivado por calor, BEI Resources, Cat. n. NR-55245.

▪ **Tira INFLUENZA**

Tipo A:

- Sensibilidad analítica con Influenza tipo A (H1N1), cepa A/New Caledonia/20/99 IVR116 inactivada químicamente: 8 ng/mL.

- Sensibilidad analítica con Influenza tipo A (H1N1), cepa A/New Caledonia/20/99 inactivada por calor: $19,5$ TCID₅₀/mL.

- Sensibilidad analítica con Influenza tipo A (H1N1), cepa A/Wisconsin/67/2005 (virus viable): $3,6 \times 10^5$ CEID₅₀/mL.

Tipo B:

- Sensibilidad analítica con Influenza tipo B, linaje Yamagata, cepa B/Florida/07/04 inactivada químicamente: 16 ng/mL.

- Sensibilidad analítica con Influenza tipo B, linaje Yamagata, cepa B/Florida/07/04 inactivada por calor: $2,5 \times 10^3$ TCID₅₀/mL.

- Sensibilidad analítica con Influenza tipo B, linaje Yamagata, cepa B/Florida/07/04 (virus viable): $3,6 \times 10^5$ CEID₅₀/mL.

En el caso de la tira Influenza, se ha analizado la sensibilidad analítica con otras variantes del virus (A y B):

Cepa	Subtipo/linaje	Sensibilidad analítica
A/New Caledonia/20/99	H1N1	8 ng/mL
A/Solomon Island/03/06	H1N1	31 ng/mL
A/Beijing/262/95	H1N1	31 ng/mL
A/Taiwan/1/86	H1N1	16 ng/mL
A/Brisbane/10/07	H3N2	8 ng/mL
A/Kiev/301/94	H3N2	16 ng/mL
A/Panamá/2007/99	H3N2	16 ng/mL
A/Shangdong/9/93	H3N2	16 ng/mL
A/Wisconsin/67/05	H3N2	31 ng/mL
A/Florida/04/06	Yamagata	8 ng/mL
B/Hong Kong/5/72	Victoria	31 ng/mL
B/Tokio/53/99	Victoria	16 ng/mL
B/Victoria/504/00	Victoria	31 ng/mL

ESPECIFICIDAD ANALÍTICA

Los anticuerpos monoclonales utilizados para la detección de SARS-CoV-2 detectan específicamente la proteína N del virus.

Los anticuerpos monoclonales utilizados para la detección de Influenza A y B detectan específicamente un epítipo altamente conservado de la nucleoproteína de cada uno de los virus.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA

El test Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B se evaluó analizando diferentes especímenes de muestras respiratorias.

Las técnicas de referencia fueron las siguientes:

- RT-PCR CLART® PneumoVir 2(Genomica).
- PCR Cobas Liat Influenza A/B (Roche).
- Multiple Real Time PCR Kit for detection of 2019-CoV (XABT).
- Real SARS-CoV-2/Flu/RSV (Operon).

Los resultados obtenidos se indican a continuación divididos según el analito.

A) Tira Ag SARS-CoV-2

El test Ag SARS-CoV-2 se evaluó tanto internamente como externamente en el Hospital Clínico de Valencia (España).

A) Evaluación interna

Se han analizado un total de 390 muestras respiratorias, de las cuales 117 diagnosticadas como positivas usando el test de referencia Multiple Real Time PCR Kit for detection of 2019-CoV (XABT).

Las muestras se clasifican como sigue:

Muestras	Global	Orofaringea	Nasofaringea
Total	390	151	239
Positivas totales	117	66	51
Positivas con Ct \geq 30	31 (26,5%)	19	12
Negativas	273	85	188

Los resultados se reportan en la tabla a continuación.

593 muestras		RT-PCR XABT		
Test	Resultado	Positivo	Negativo	Total
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo	98	0	98
	Negativo	19	273	292

La concordancia de resultados del test Ag SARS-CoV-2 con RT-PCR se reporta a continuación:

Especificidad diagnóstica: > **99,9%**

La sensibilidad diagnóstica según el rango de carga viral, expresada como valor de Ct, se reporta en la tabla a continuación:

Espécimen		Global	Orofaringeo	Nasofaringeo
Sensibilidad diagnóstica %	Total	83,8	86,4	80,4
	Ct \leq 30	90,6	89,1	92,7
	Ct \leq 29	94,2	91,5	97,4
	Ct \leq 28	95,2	93,2	97,4
	Ct \leq 27	96,0	94,7	97,3

A) Evaluación externa

La evaluación externa se ha realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (España). Se han analizado un total de 167 muestras respiratorias nasofaríngeas de pacientes con síntomas compatibles con Covid-19, de las cuales 53 diagnosticadas como positivas y 114 como negativas, usando el test de referencia RT-PCR TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit de ThermoFisher Scientific.

Los resultados se reportan en la tabla a continuación.

167 muestras		RT-PCR		
Test	Resultado	Positivo	Negativo	Total
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo	32	1	33
	Negativo	21	113	134

La concordancia de resultados del test Ag SARS-CoV-2 con RT-PCR se reporta a continuación:

Especificidad diagnóstica: > **99,1%**

La sensibilidad diagnóstica según el rango de carga viral, expresada como valor de Ct, se reporta en la tabla a continuación:

	Sensibilidad diagnóstica
Todas las muestras	60,4 %
Ct \leq 30	76,2 %
Ct \leq 29	80,0 %
Ct \leq 28	88,9 %
Ct \leq 27	88,9 %
Ct \leq 26	91,4 %

B) Tira Influenza

Se han analizado para Influenza A 190 muestras respiratorias de las cuales 77 diagnosticadas como positivas. Para Influenza B se han analizado 145 muestras, de las cuales 14 diagnosticadas como positivas.

Los resultados obtenidos se indican a continuación divididos según analito, espécimen y técnica de referencia.

Muestras de frotis orofaríngeo en medio de transporte para virus caracterizadas por RT-PCR CLART® PneumoVir 2 (Genómica)

Se analizaron 36 muestras negativas para Influenza A/B, 34 positivas de Influenza A y 4 positivas de Influenza B.

Influenza A		RT-PCR CLART® PneumoVir 2	
		Positivo	Negativo
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo	20	0
	Negativo	14	36
Concordancia Sensibilidad = 58,8% Concordancia Especificidad \geq 99,9% VPP: 100 % VPN: 72,0%			

Influenza B		RT-PCR CLART® PneumoVir 2	
		Positivo	Negativo
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo	2	0
	Negativo	2	36
Concordancia Sensibilidad = 50,0% Concordancia Especificidad \geq 99,9% VPP: 100% VPN: 94,7%			

Muestras de frotis orofaríngeo en medio de transporte para virus caracterizadas por RT-PCR Real Time Cobas Liat Influenza A/B (Roche)

Se analizaron 26 muestras negativas para Influenza A/B y 22 positivas de Influenza A.

Influenza A		RT-PCR Cobas Liat Influenza A/B	
		Positivo	Negativo
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo	14	1
	Negativo	8	25
Concordancia Sensibilidad = 63,6% Concordancia Especificidad = 96,1% VPP: 93,6% VPN: 75,8 %			

Influenza B		RT-PCR Cobas Liat Influenza A/B	
		Positivo	Negativo
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo		0
	Negativo		48
Concordancia Especificidad ≥ 99,9% VPP: N/A VPN: 100%			

Muestras de frotis orofaríngeo caracterizadas por Real SARS-CoV-2/Flu/RSV (Operon)

Se analizaron 47 muestras negativas para Influenza A/B.

Influenza A		RT-PCR	
		Positivo	Negativo
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo		1
	Negativo		46
Concordancia Especificidad = 97,9% VPP: N/A VPN: 100%			

Influenza B		RT-PCR	
		Positivo	Negativo
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positivo		0
	Negativo		47
Concordancia Especificidad ≥ 99,9% VPP: N/A VPN: 100%			

REPETIBILIDAD

Se analizaron cinco réplicas de diluciones seriadas 1/2 de estándares internos caracterizados (curva de sensibilidad), así como de muestras reales establecidas como NC ("muestra negativa"), LPC ("muestra positiva débil") y PC ("muestra positiva") para cada analito detectado por el test, se midieron el mismo día por la misma persona. Se obtuvo una alta repetitividad con diferencias entre las réplicas del estándar para cada analito iguales o inferiores a una dilución 1/2 y los mismos resultados con las muestras reales.

REPRODUCIBILIDAD

• PRECISIÓN INTER-DÍA

Con un mismo lote del test Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B y a lo largo de cinco días consecutivos se midieron, por duplicado, una curva de sensibilidad y un grupo de muestras reales establecidas como NC ("muestra negativa"), LPC ("muestra positiva débil") y PC ("muestra positiva") para cada uno de los analitos detectados con el test. Se obtuvieron diferencias de sensibilidad iguales o inferiores a una dilución 1/2 y los mismos resultados con las muestras reales.

• PRECISION INTER-OPERADOR

Tres personas midieron por triplicado una curva de sensibilidad y un grupo de muestras reales establecidas como NC ("muestra negativa"), LPC ("muestra positiva débil") y PC ("muestra positiva") para cada uno de los analitos detectados con el test. Se obtuvieron diferencias de sensibilidad iguales o inferiores a una dilución 1/2 y los mismos resultados con las muestras reales.

• PRECISION INTER-LOTE

Con tres lotes distintos del test se evaluaron, en paralelo y por duplicado, una curva de sensibilidad y un grupo de muestras reales establecidas como NC ("muestra negativa"), LPC ("muestra positiva débil") y PC ("muestra positiva") para cada uno de los analitos detectados con el test. El análisis lo realizó una única persona el mismo día. Se obtuvieron diferencias de sensibilidad iguales o inferiores a una dilución 1/2 y los mismos resultados con las muestras reales.

EFEECTO HOOK O PROZONA

Se ha comprobado que el test Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B:

1. El test no presenta efecto Hook hasta una concentración de 800 ng/mL de proteína N y hasta una concentración del virus SARS-COV-2 (USA/WA1/2020) inactivado (ATCC NR-52287) de 1×10^5 TCID₅₀/mL.
2. No presenta efecto Hook hasta una carga viral infecciosa de $3,2 \times 10^5$ TCID₅₀/mL del virus Influenza A/Virginia/ATCC1/2009 (Ref. VR-1736 de ATCC)
3. No presenta efecto Hook en Influenza B hasta la concentración de $2,2 \times 10^7$ CEID₅₀/mL del virus e Influenza B/Florida/04/06 (ref. VR-1804 de ATCC).

SUSTANCIAS INTERFERENTES

Las siguientes sustancias no mostraron ningún efecto sobre los resultados del test cuando fueron añadidas a las concentraciones indicadas:

Principio activo	Concentración
Matriz sangre	2%
Mucina	0,1%
Benzocaina	1,5 mg/mL

Acido hialuronico y alantoína	1% v/v
Fenilefrina	15% v/v
Oximetazolina	15% v/v
Momentasona	0.05 mg/mL
Propionato de fluticasona	5% v/v
Alcohol 2,4-diclorobencílico y 0,6 mg de amilmetacresol	5% p/v (50 mg/mL)
Cromoglicato sodico	15% v/v
Oseltamivir	5 mg/mL
Mupirocina	10 µg/mL
Tobramicina	4 µg/mL
Amoxicilina	1 mg/mL
Biotina	1 µg/mL
Alkalol (homeopático)	1:10
Compuestos fenolicos	10% v/v
Ibuprofeno	2,2 mg/mL
Paracetamol	1 mg/mL
Zanamivir	5 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Ac acetilsalicilico	0,3 mg/mL
Budesonida	10% v/v

REACTIVIDAD CRUZADA

Se ha demostrado ausencia de reacción entrecruzada con los siguientes microorganismos:

Microorganismo	Concentración analizada
Bordetella Pertussis	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Haemophilus influenzae	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Legionella pneumophila	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Mycobacterium tuberculosis inactivado	Dilución 1:10 (0.27 g/mL)
Streptococcus pneumoniae	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Streptococcus salivarius	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Streptococcus pyogenes	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Staphylococcus aureus	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Staphylococcus epidermis	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Candida albicans	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Pseudomonas aeruginosa	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Lavado nasal	N/A
Coronavirus 229E inactivado	0,94 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus OC43 inactivado	5 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus OC43 viable	0,89 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus NL63 inactivado	1,7 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
MERS inactivado	1,7 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus 7A inactivado	1,5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Metapneumovirus TN/91-316	2,8 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 1 HPIV1/FRA/27344044/2007	0,89 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL

Parainfluenza 2 (Greer)	0,89 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 3 (NIH 47885)	1,6 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 4B (19503)	5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus 48 (1505)	5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Enterovirus D 68 (USA/2018-23089)	2,8 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
RSV B	8,9 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL

La tira Ag SARS-CoV-2 no presenta reactividad cruzada con Influenza A/B.

La tira Flu A+B no presenta reactividad cruzada con SARS-CoV-2.

operon



SIMPLE Ag SARS-CoV-2 / Flu A+B

FOR PROFESSIONAL USE ONLY

PLEASE READ THESE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE USING THE TEST.

INTRODUCTION

• Intended use

A single-step qualitative immunochromatographic test for simultaneously detecting SARS-CoV-2, Influenza A, and Influenza B virus antigens in nasopharyngeal and oropharyngeal swab type human respiratory samples using separate strips.

• General information

The SARS-CoV-2 virus is a new coronavirus that causes an infection known as COVID-19. Transmission is mainly via aerosols and drops emitted when an infected person speaks, breathes, coughs, or sneezes. This is a very contagious virus, so rapidly diagnosing the disease is particularly important with a view to isolating the patient and preventing the virus from propagating.

Influenza A and B virus infection is also mainly a respiratory condition, coursing with similar symptoms to COVID-19, thereby supporting their separate simultaneous detection using this test.

The Ag SARS-CoV-2 / Flu A+B test can detect both the SARS-CoV-2 virus nucleoprotein, and the Influenza A and B virus nucleoproteins in the same sample.

This test is exclusively for *in vitro* diagnostic use.

The results of this test are intended to support data derived from a clinical evaluation of the patient; the test does not constitute a definitive diagnosis in itself. A negative result does not rule out an infection by SARS-CoV-2 or Influenza. In the event of obtaining a negative result for a patient presenting the typical symptomatology from these types of infections,

confirming the result using RT-PCR is recommended. Any decisions (treatment, isolation, etc.) should not be based solely on the test. This test is for professional use. This is not a self-diagnostic test.

Intended test population

The test is intended for use on the general population, as any individual is susceptible to infection by these two viruses.

Disease or infection incidence among the intended test population

SARS-CoV-2: The disease incidence among the worldwide population is constantly changing as it depends on how the pandemic progresses and the region being analysed at any given time. Two years from the onset of the pandemic, there have been more than 500 million cases around the world.¹

Influenza: worldwide, from the start of November 2019 to the end of December 2020, 614,907 respiratory samples collected during hospital and outpatient surveillance were positive for Influenza (19% of all analysed samples). Of these positive samples, 63% and 37% were typified as influenza A and influenza B respectively.² The WHO estimates that annual flu epidemics cause approximately 3 to 5 million cases of serious disease, and 300,000 to 500,000 deaths.

Characteristics of the virus and its infection

SARS-CoV-2: coronaviruses are single-stranded RNA viruses that belong to the Coronaviridae family. They have an external envelope that looks like a crown (corona), hence the name. The four most important structural proteins are the spike protein (Spike - S-), nucleocapsid protein (N), membrane protein (M), and envelope protein (E). Of these, the S protein is responsible for interacting with human cell receptors, making it an important target for neutralising antibodies and vaccine development.³

Coronaviruses are classified into three types: α , β (viruses only pathogenic to mammals) and γ (mainly infecting birds). Seven types of human coronaviruses have been identified to date: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, and the new coronavirus first identified in Wuhan in 2019, SARS-CoV-2, which causes the COVID-19 disease. The new coronavirus is associated with cases of pneumonia with common symptoms including dry cough, fever, fatigue, or loss of smell. It can easily progress to severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure, and even death.^{4,5} It has a mortality rate of 1-2%, depending on the geographical location.

Influenza: the Influenza virus is an RNA virus containing the hemagglutinin (H) and neuraminidase (N) proteins in its envelope. The H protein is responsible for interaction with host cells, and therefore, the virus' entry, while the N protein participates in both virus replication and its exit from the cell. The H and N viral proteins show most variation in terms of antigens, while the virus'

nucleoprotein, detected by the antibodies used for both Influenza A and Influenza B, is much more conserved. Influenza A viruses are divided into subtypes based on the H and N proteins on the virus' surface. The influenza A virus subtypes currently circulating more commonly among people are: A (H1N1) and A (H3N2). Influenza B viruses, on the other hand, are classified into two lineages: B/Yamagata and B/Victoria.

Symptoms associated with flu virus infection vary from a mild respiratory disease - limited to the upper respiratory tract and characterised by fever, throat pain, nasal secretion, cough, headache, muscle pain and fatigue - to severe pneumonia, which in some cases can prove fatal, whether due to the influenza virus itself or a secondary bacterial infection in the lower respiratory tract. In some cases, infection by the Influenza virus can also cause a wide range of non-respiratory complications that affect the heart, central nervous system, and other organ systems.⁶

THE BASIS OR BASIC PRINCIPLES OF THE TEST

The Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test is an immunochromatographic test with two strips inside a double housing.

1. **The Ag SARS-CoV-2** strip uses a combination of:

a. Purple latex particles conjugated to an antigen recognised by a specific antibody for said antigen bound to the membrane, comprising the so-called test control line (position C on the housing).

b. Red latex particles conjugated to a specific antibody that targets the SARS-CoV-2 virus nucleoprotein acting in conjunction with another specific antibody for the protein located on the test's membrane, below the control line (position T on the housing).

2. **The Influenza strip** uses a combination of:

a. Purple latex particles conjugated to an antigen recognised by a specific antibody for said antigen bound to the membrane, comprising the so-called test control line (position C on the housing).

b. Blue latex particles conjugated to a specific antibody that targets the Influenza type B virus nucleoprotein acting in conjunction with another specific antibody for said protein located on the membrane, below the control line (position T2 on the housing).

c. Red latex particles conjugated to a specific antibody that targets the Influenza type A virus nucleoprotein acting in conjunction with another specific antibody for said protein located on the membrane, below the line that detects Influenza type B (position T1 on the housing).


This test first involves treating the sample with the sample dilution buffer (included in the kit) to extract the SARS-CoV-2 and Influenza viruses. Once extracted, simply add a specific volume of the extract to the reagent strips and wait for 15 minutes.

The coloured particles migrate when the extracted sample flows through the strips. In the event of a

positive sample, the antibodies present in the particles will react with the virus antigens, forming a particle-antigen complex, which will also be retained on the membrane by other specific antibodies for that antigen. Different coloured lines will appear depending on the virus content in the sample. These lines are used to interpret the result after 15 minutes of incubation at room temperature (see Fig. 1).

These instructions for use apply to the trade references for the product: 9.242.XXX.YY.ZZZ.

MATERIALS INCLUDED IN THE KIT

- 20 reaction devices.
 - 20 sterile swabs
- Goodwood ref. GW-1237NP  0197
- 1 bag of 20 individual vials containing sample dilution buffer.
 - Positive controls and the corresponding instructions for use in the relevant trade reference.
 - Data matrix in the relevant trade reference.
 - Instructions for use.

The product's safety sheet contains information about the composition of the reagents. An electronic copy of the sheet can be requested via email to msds@operon.es

MATERIALS NOT INCLUDED IN THE KIT

- Stopwatch

Controls are available for the user to validate the results, and can also be purchased as a separate trade reference.

EQUIPMENT FOR INTERPRETING THE RESULTS

The test can be interpreted visually or using OPERON's immunochromatographic test reader.

For this diagnosis, there is evidence of a 99% agreement between visual interpretation and the OPERON IC strip reader.

OPERON Lateral Flow Reader



IUL, S.A.

Carrer de la Ciutat d'Asunción, 4
08030 Barcelona, SPAIN

PRECAUTIONS

Check all the applicable precautions from this example list:

1. Patient samples must be handled with care as they may contain infectious agents. Disposable gloves and other protective measures that may eventually be required must be used throughout the process.
2. The sample dilution buffer contains sodium azide as an anti-microbial agent. Avoid direct contact with skin and mucous membranes. Dispose of appropriately. Do not use the buffer if there are any signs of contamination or precipitation.

3. Do not store or prepare food, eat, drink, or smoke in the area where the reagents and samples are handled.

4. On completing the task, clean all work surfaces with soap and water, and disinfect them with a suitable solution. Lastly, dispose of the protective gloves correctly and wash your hands with soap and water, rubbing them well.

5. Do not exchange components from kits with different batch numbers.

6. If the test is stored refrigerated, allow all the kit's components and the samples to reach room temperature, as cold reagents and/or samples can reduce the test's functionality. Allowing 20 to 30 minutes to reach room temperature is recommended.

7. Only use the reagents *in vitro*.

8. Do not use any of the kit's components after the use-by-dates.

9. If the outer box is damaged, the product can still be used providing none of the components have been damaged.

10. Throw the test away if the primary packaging is either broken or impaired.

11. Remove the strip or device from the aluminium bag when the test is going to be performed to avoid unnecessary excessive exposure of the product to any potentially damaging environmental factors.

12. Adding the correct extracted sample volume to both sample addition zones indicated on the housing is very important. If lower than indicated, the chromatography may not process correctly because insufficient sample reaches the reaction zone. If higher than indicated, the chromatography may not process correctly due to the sample volume surpassing the strip's absorption capacity.

13. Please dispose of the used product in accordance with current legislation.

14. Do not use the test if there are any coloured lines in the results zone prior to use.

15. Mix all respiratory samples thoroughly before performing the test in order to ensure a representative sample is used.

16. Avoid sampling from any viscous zones remaining in the sample after mixing. If the pipette blocks, return the sample to the container and sample it again.

17. Do not use sputum or saliva samples as invalid results may be obtained.

19. Do not discard the kit's outer box until all the content has been used. The box contains essential information about the product's CE marking and the batch number.

20. Any serious incident involving the product must be reported to the manufacturer and the relevant authority in the member state where the user and/or patient are located.

STORAGE

The Simple Ag SARS-CoV-2/FluA+B product can be

stored at any temperature from +2 to +30 °C. The use-by date of each component is printed on the aluminium wrappers. The reagent strips must be used once the protective packaging has been opened after reaching room temperature (if stored refrigerated). The product maintains the claimed stability once open.

SAMPLES

- The test is designed to analyse nasopharyngeal and oropharyngeal swab type human respiratory samples.
- Samples suspended in the product's dilution buffer have to be analysed immediately after sampling, storing them for later use is not recommended.
- Processing the samples as soon as possible after collection is recommended. For samples collected in a different viral transport medium to the product's sample dilution buffer, please see the specifications for each medium when it comes to the stability of suspended samples and storage conditions.
- Limit sample freeze/thaw cycles, as they could negatively affect the results.
- Do not centrifuge samples prior to using them with the Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test, as eliminating cell material could adversely affect the test's sensitivity.
- Several swab types for sampling have been evaluated. If the sample is nasopharyngeal, using the Goodwood brand nasopharyngeal swab included in the kit is recommended, or the Copan Flock Technologies FLOQSwabs (ref. 503CS01) swab with similar characteristics. For oropharyngeal samples, using Copan Flock Technologies FLOQSwabs oropharyngeal swabs (ref. 502CS01) is recommended.
- The test is compatible with at least the Vircell and CPM Scientifica brand transport mediums. If using different transport media to the product's dilution buffer, the test's characteristics may vary depending on the type and volume used.

PREPARING SAMPLES AND THE TEST PROCEDURE

General Note: use disposable gloves throughout the test as infectious samples are being handled. On completion, follow the hygiene procedures in point 4 of the "Precautions" section.

THE TYPE OF SAMPLE TO USE DETERMINES THE PROCEDURE TO FOLLOW

- **Procedure for using the test with oropharyngeal/nasopharyngeal swab samples in the test dilution buffer.**
 1. For nasopharyngeal samples, use the swab included in the kit to collect the sample. For oropharyngeal samples, using the swabs indicated in the "SAMPLES" section is recommended, or others with similar characteristics should they not be available.
 2. Introduce the swab soaked in sample into the vial containing the sample dilution buffer supplied with the kit.

3. Vigorously twist the swab in the buffer for 30 seconds to extract the sample correctly.
4. Remove the swab, pressing it against the tube walls to ensure as much sample as possible is released.
5. Dispose of the swab.
6. Put the dropper cap into the tube and wait for 2 minutes.
7. Remove the device from its packaging and place it on a flat surface.
8. Gently shake the vial-dropper containing the extracted sample without tipping it over.
9. Slowly add 5 drops to the sample addition zone on each strip (rectangular windows marked with an arrow), allowing each drop of sample to absorb first.
10. Wait **15 minutes**, then read and interpret the result.

- **Procedure for using the test with oropharyngeal/nasopharyngeal swab samples in viral transport media.**

1. Place 160 μL (or 7 drops) of the sample dilution buffer into a plastic microtube (not included with the kit).
2. Add 160 μL of sample using a micropipette (not included with the kit) and mix by pipetting, ensuring not to create foam (avoid using a vortex mixer).
3. Remove the reaction device from its packaging and place it on a flat surface.
4. Add 140 μL of the sample+dilution buffer mix with a micropipette (not included with the kit) to the strip's sample addition zone (a rectangular window marked with an arrow). Add slowly, drop by drop, to ensure the sample absorbs correctly.
5. Wait **15 minutes**, then read and interpret the result.

READING THE RESULTS

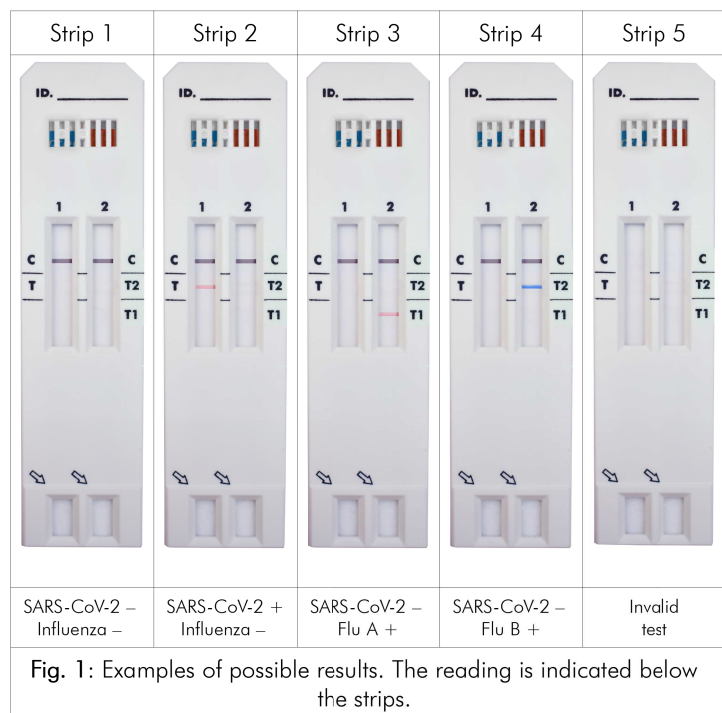
The strips shown in Fig. 1 are an example of the different results that can be obtained with the Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test.

Different coloured lines can appear on each reagent strip, bordered by black horizontal lines printed on both sides of the housing.

- **The Ag SARS-CoV-2 strip** (located on the left of the housing).
 - a. Purple line: this is the control line, which should always appear, as it indicates that the chromatography worked correctly.
 - b. Red line: this indicates that the sample contains the SARS-CoV-2 virus.
- **The Influenza strip** (located on the right of the housing).
 - a. Purple line: this is the control line, which should always appear, as it indicates that the chromatography worked correctly.
 - b. Blue line: this indicates that the sample contains influenza type B virus.
 - c. Red line: this indicates that the sample contains influenza type A virus.

The purple control line must always appear.

Figure 1 shows examples of possible results. The positive results shown represent individual viral infections. In the case of coinfections, different coloured lines will be shown, red-blue or red-red, on one or both strips).



Strip 1: **NEGATIVE** result

Only a **PURPLE** horizontal line appears on both strips, aligned with the letter "C" on the housing. This is the control line, which must always appear, as it indicates that the chromatography worked correctly.

Strips 2-4: **POSITIVE** results

Strip 2: **SARS-CoV-2 POSITIVE** - Influenza A and B Negative

On the Ag SARS-CoV-2 strip (located on the left of the housing), a **PURPLE** (control) line appears aligned with the letter "C", along with a **RED** line aligned with the letter "T".

On the influenza strip, only the **PURPLE** control line appears, aligned with the letter "C".

Strip 3: **SARS-CoV-2 Negative** - **Influenza A POSITIVE** - Influenza B negative

On the Influenza strip (located on the right of the housing), a **PURPLE** (control) line appears aligned with the letter "C", along with a **RED** line aligned with the symbol "T1".

On the Ag SARS-CoV-2 strip (located on the left of the housing), only a **PURPLE** (control) line appears aligned with the letter "C".

6. Strip 4: **SARS-CoV-2 negative** - **Influenza A negative** - **Influenza B POSITIVE**

On the Influenza strip (located on the right of the housing), a **PURPLE** (control) line appears aligned with the letter "C", along with a **BLUE** line aligned with the symbol "T2".

On the Ag SARS-CoV-2 strip (located on the left of the

housing), only a **PURPLE** (control) line appears aligned with the letter "C".

Strip 5: **INVALID** result

The control lines do not appear or the purple colour of the control lines is clearly altered. This indicates that the test did not work correctly. In the event of an invalid result, repeating the test using a new reaction device is recommended, strictly adhering to the instructions for use described in this manual.

Any line that appears after 15 minutes of reaction time will have no diagnostic value.

NOTE: a doctor is responsible for establishing the final and definitive diagnosis. This test only detects the SARS-CoV-2 and influenza respiratory viruses in a sample. It does not constitute an argument to state that a person is infected with those viruses.

The test can be interpreted visually or by using OPERON's immunochromatographic test reader. The quick guide for interpreting the test using that reader is available from the following website address: <https://operon.es/es/operon-lateral-flow-reader/>
Important: check that no dust particles, fibres, etc. are present in the results window prior to introducing the test into the reader, as they can interfere with the reading.

QUALITY CONTROL

The test is invalid should no (coloured) lines appear, either because it was performed incorrectly or because the reagents have deteriorated. In this case, repeat the analysis, strictly following the operating protocol detailed in these instructions for use.

WARNING: Including our controls with a known result is recommended to ensure that correct data is obtained.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

1. The Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test can (separately) identify SARS-CoV-2 and Influenza A and B viruses, detecting their presence in human nasopharyngeal/oropharyngeal swab type respiratory samples, as long as the viral load is equal to or above the assay's limit of detection.

2. This test is qualitative, not quantitative, although the intensity of the positive lines do relate to the amount of detectable analyte in the sample.

3. A large amount of respiratory samples were evaluated to ensure the test functions correctly. The results correlated well against other reference techniques (such as RT-PCR Real Time). However, this study does not rule out any potential interference to the test's functionality when analysing other respiratory samples.

4. Monitoring the reaction time is important. If the reaction time is shorter than indicated, samples containing a quantity of analyte above the limit of sensitivity will be easy to see, but those on the limit will not appear. If the reaction time is longer than indicated, the test's sensitivity could be affected and may give rise to incorrect results.

5. The test results must be interpreted alongside the available data from epidemiological studies, the patient's clinical evaluation, and other diagnostic procedures.

6. Adding the correct amount of sample to the reagent strips is very important (5 drops using the plastic pipette supplied with the kit), as a smaller amount may cause false negative results, whereas a larger amount could prevent the chromatogram from developing correctly.

7. Unsuitable collection, transportation, and/or handling of the sample could impair the results.

8. In addition to a very intense blue signal on the test zone corresponding to Flu B, if samples have a very high load of Influenza B, an undefined, fainter blue colour may appear on the test zone for Flu A. This does not mean an Influenza A virus infection is present.

9. The antibodies present in the test may not detect all antigenic variants of the SARS-COV-2 and influenza viruses, or any new strains that may appear over time. The Analytical Sensitivity section lists all the strains analysed with the Ag SARS-COV-2/Flu A+B test.

ANALYTICAL SENSITIVITY

▪ Ag SARS-COV-2 strip

The analytical sensitivity with recombinant N protein is 1.56 ng/mL and the limit of detection with the SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020, ATCC ref. NR-52287) virus is:

- 3.1 x 10² TCID₅₀/mL in a nasopharyngeal sample.

- 1.1 x 10² TCID₅₀/mL in an oropharyngeal sample.

With an analytical sensitivity similar to when detecting the originally isolated SARS-CoV-2 virus, the test detects the following variants:

– the Gama P.1 variant (Brazil), Sino Biological, Cat. n. 40588-V07E11, N protein expressing the P080R mutation.

– the Delta B.1.617.2 variant (India), Sino Biological, Cat. n. 40588-V07E2, N protein expressing the D63G, R203M and D377Y mutations.

– the Beta B.1.351 variant (South Africa), Sino Biological, Cat. n. 40588-V07E9, N protein expressing the T205I mutation.

– the Omicron B.1.1.529 variant (South Africa), Cat. n. 40588-V07E34, N protein expressing P13L, R203K, and G204R mutations, and ERS31-33 deletion.

– the Beta B.1.351 variant, SARS-CoV-2 virus USA/MD-HP01542/2021 irradiation inactivated, BEI Resources, Cat. n. NR-55351.

– the Alpha variant, B.1.1.7, SARS-CoV-2 virus hCoV-19/USA/CA_CDC_5574/2020 heat inactivated, BEI

Resources, Cat. n. NR-55245.

▪ INFLUENZA strip

Type A:

- Analytical sensitivity with Influenza type A (H1N1), strain A/New Caledonia/20/99 IVR116 chemically inactivated: 8 ng/mL.

- Analytical sensitivity with Influenza type A (H1N1), strain A/New Caledonia/20/99 heat inactivated: 19.5 TCID₅₀/mL.

- Analytical sensitivity with Influenza type A (H1N1), strain A/Wisconsin/67/2005 (viable virus): 3.6 x 10⁵ CEID₅₀/mL.

Type B:

- Analytical sensitivity with Influenza type B, lineage Yamagata, strain B/Florida/07/04 chemically inactivated: 16 ng/mL.

- Analytical sensitivity with Influenza type B, lineage Yamagata, strain B/Florida/07/04 heat inactivated: 2.5 x 10³ TCID₅₀/mL.

- Analytical sensitivity with Influenza type B, lineage Yamagata, strain B/Florida/07/04 (viable virus): 3.6 x 10⁵ CEID₅₀/mL.

The Influenza strip analytical sensitivity was analysed with other variants of the virus (A and B):

Strain	Subtype/lineage	Analytical sensitivity
A/New Caledonia/20/99	H1N1	8 ng/mL
A/Solomon Island/03/06	H1N1	31 ng/mL
A/Beijing/262/95	H1N1	31 ng/mL
A/Taiwan/1/86	H1N1	16 ng/mL
A/Brisbane/10/07	H3N2	8 ng/mL
A/Kiev/301/94	H3N2	16 ng/mL
A/Panama/2007/99	H3N2	16 ng/mL
A/Shangdong/9/93	H3N2	16 ng/mL
A/Wisconsin/67/05	H3N2	31 ng/mL
A/Florida/04/06	Yamagata	8 ng/mL
B/Hong Kong/5/72	Victoria	31 ng/mL
B/Tokyo/53/99	Victoria	16 ng/mL
B/Victoria/504/00	Victoria	31 ng/mL

ANALYTICAL SPECIFICITY

The monoclonal antibodies used to detect SARS-CoV-2 specifically detect the virus' N protein.

The monoclonal antibodies used to detect Influenza A and B specifically detect a highly conserved epitope from the nucleoprotein of each virus.

DIAGNOSTIC SENSITIVITY AND SPECIFICITY

The Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test was evaluated by analysing different respiratory sample specimens.

The reference techniques were:

- RT-PCR CLART® PneumoVir 2(Genomica).
- PCR Cobas Liat Influenza A/B (Roche).
- Multiple Real Time PCR Kit for detection of 2019-CoV (XABT).
- Real SARS-CoV-2/Flu/RSV (Operon).

The results are shown below and separated by analyte.

A) Ag SARS-CoV-2 strip

The Ag SARS-CoV-2 test was evaluated both internally and externally at Hospital Clínico de Valencia (Spain).

A) Internal evaluation

390 respiratory samples were analysed, 117 of which were diagnosed as positive using the Multiple Real Time PCR Kit for detection of 2019-CoV (XABT) reference test.

The samples were classified as follows:

Samples	Overall	Oropharyngeal	Nasopharyngeal
Total	390	151	239
Total positives	117	66	51
Positives with Ct ≥ 30	31 (26.5 %)	19	12
Negatives	273	85	188

The following table contains the results.

593 samples		RT-PCR XABT		
Test	Result	Positive	Negative	Total
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive	98	0	98
	Negative	19	273	292

The agreement of the Ag SARS-CoV-2 test results with RT-PCR were as follows:

Diagnostic specificity: **> 99.9 %**

Expressed as Ct values, the diagnostic sensitivity by viral load range is reported in the table below:

Specimen		Overall	Oropharyngeal	Nasopharyngeal
Diagnostic sensitivity %	Total	83.8	86.4	80.4
	Ct ≤ 30	90.6	89.1	92.7
	Ct ≤ 29	94.2	91.5	97.4
	Ct ≤ 28	95.2	93.2	97.4
	Ct ≤ 27	96.0	94.7	97.3

A) External evaluation

The external evaluation was performed at Hospital Clínico Universitario de Valencia (Spain). 167 nasopharyngeal respiratory samples from patients with symptoms compatible with COVID-19 were analysed, 53 of which were diagnosed as positive and 114 as negative, using the ThermoFisher Scientific RT-PCR TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit reference test.

The following table contains the results.

167 samples		RT-PCR		
Test	Result	Positive	Negative	Total
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive	32	1	33
	Negative	21	113	134

The agreement of the Ag SARS-CoV-2 test results with RT-PCR were as follows:

Diagnostic specificity: **> 99.1%**

Expressed as Ct values, the diagnostic sensitivity by viral load range is reported in the table below:

	Diagnostic sensitivity
All samples	60.4%
Ct ≤ 30	76.2%
Ct ≤ 29	80.0%
Ct ≤ 28	88.9%
Ct ≤ 27	88.9%
Ct ≤ 26	91.4%

B) Influenza strip

190 respiratory samples were analysed for Influenza A, 77 of which were diagnosed as positive. 145 samples were analysed for Influenza B, 14 of which were diagnosed as positive.

The results are shown below and separated by analyte, specimen, and reference technique.

Oropharyngeal swab samples in viral transport medium characterised by RT-PCR CLART® PneumoVir 2 (Genomica)

36 samples negative for Influenza A/B were analysed, along with 34 positive for Influenza A and 4 positive for Influenza B.

Influenza A		RT-PCR CLART® PneumoVir 2	
		Positive	Negative
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive	20	0
	Negative	14	36
Sensitivity agreement = 58.8%			
Specificity agreement ≥ 99.9%			
PPV: 100 %			
NPV: 72.0%			

Influenza B		RT-PCR CLART® PneumoVir 2	
		Positive	Negative
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive	2	0
	Negative	2	36
Sensitivity agreement = 50.0%			
Specificity agreement ≥ 99.9%			
PPV: 100%			
NPV: 94.7%			

Oropharyngeal swab samples in viral transport medium characterised by RT-PCR Real Time Cobas Liat Influenza A/B (Roche)

26 samples negative for Influenza A/B and 22 positive for Influenza A were analysed.

Influenza A		RT-PCR Cobas Liat Influenza A/B	
		Positive	Negative
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive	14	1
	Negative	8	25
Sensitivity agreement = 63.6% Specificity agreement = 96.1% PPV: 93.6% NPV: 75.8%			

Influenza B		RT-PCR Cobas Liat Influenza A/B	
		Positive	Negative
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive		0
	Negative		48
Specificity agreement ≥ 99.9% PPV: N/A NPV: 100%			

Oropharyngeal swab samples characterised by Real SARS-CoV-2/Flu/RSV (Operon)

47 samples negative for Influenza A/B were analysed.

Influenza A		RT-PCR	
		Positive	Negative
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive		1
	Negative		46
Specificity agreement = 97.9% PPV: N/A NPV: 100%			

Influenza B		RT-PCR	
		Positive	Negative
Simple Ag SARS-CoV-2/ Flu A+B	Positive		0
	Negative		47
Specificity agreement ≥ 99.9% PPV: N/A NPV: 100%			

REPEATABILITY

Five replicates of a series of 1/2 dilutions of characterised internal standards were analysed (sensitivity curve), along with real samples established as NC ("negative sample"), LPC ("weak positive sample") and PC ("positive sample") for each analyte detected by the test, all measured on the same day by the same person. High repeatability was

obtained with differences between the replicates of the standard for each analyte equal to or below one 1/2 dilution and the results with the real samples were the same.

REPRODUCIBILITY

• **INTER-DAY PRECISION**

Over five consecutive days and in duplicate, the same Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test batch was measured for a sensitivity curve and a group of real samples established as NC ("negative sample"), LPC ("weak positive sample") and PC ("positive sample") for each of the analytes detected using the test. Sensitivity differences equal or less than one 1/2 dilution were obtained and the results with the real samples were the same.

• **INTER-OPERATOR PRECISION**

In triplicate, three persons measured a sensitivity curve and a group of real samples established as NC ("negative sample"), LPC ("weak positive sample") and PC ("positive sample") for each one of the analytes detected with the test. Sensitivity differences equal or less than one 1/2 dilution were obtained and the results with the real samples were the same.

• **INTER-BATCH PRECISION**

In parallel and in duplicate using three different test batches, a sensitivity curve was evaluated and a group of real samples established as NC ("negative sample"), LPC ("weak positive sample") and PC ("positive sample") for each of the analytes detected with the test. The analysis was performed by one person on the same day. Sensitivity differences equal or less than one 1/2 dilution were obtained and the results with the real samples were the same.

THE HOOK OR PROZONE EFFECT

The following was confirmed for the Simple Ag SARS-CoV-2/Flu A+B test:

1. The test does not present a Hook effect up to an N protein concentration of 800 ng/mL and up to an inactivated SARS-COV-2 (USA/WA1/2020) virus (ATCC NR-52287) concentration of 1×10^5 TCID₅₀/mL.
2. A Hook effect does not appear until an infectious viral load of 3.2×10^5 TCID₅₀/mL of the Influenza A/Virginia/ATCC1/2009 virus (ATCC Ref. VR-1736)
3. A Hook effect does not occur for Influenza B up to a concentration of 2.2×10^7 CEID₅₀/mL of the virus and Influenza B/Florida/04/06 (ATCC ref. VR-1804).

INTERFERING SUBSTANCES

The following substances showed no effect on the test results when added at the indicated concentrations:

Active ingredient	Concentration
Blood plasma	2%
Mucin	0.1%
Benzocaine	1.5 mg/mL
Hyaluronic acid and allantoin	1% v/v
Phenylephrine	15% v/v
Oxymetazoline	15% v/v
Momentasone	0.05 mg/mL
Fluticasone propionate	5% v/v
2,4-Dichlorobenzyl alcohol and 0.6 mg of amylmetacresol	5% m/v (50 mg/mL)
Sodium cromoglycate	15% v/v
Oseltamivir	5 mg/mL
Mupirocin	10 µg/mL
Tobramycin	4 µg/mL
Amoxicillin	1 mg/mL
Biotin	1 µg/mL
Alkalol (homeopathic)	1:10
Phenolic compounds	10% v/v
Ibuprofen	2.2 mg/mL
Paracetamol	1 mg/mL
Zanamivir	5 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Acetylsalicylic acid	0.3 mg/mL
Budesonide	10% v/v

CROSS-REACTIVITY

There is no evidence of cross-reactivity with the following micro-organisms:

Micro-organism	Analysed concentration
Bordetella pertussis	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Haemophilus influenzae	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Legionella pneumophila	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Inactivated mycobacterium tuberculosis	1:10 dilution (0.27 g/mL)
Streptococcus pneumoniae	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Streptococcus salivarius	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Streptococcus pyogenes	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Staphylococcus aureus	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Staphylococcus epidermis	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Candida albicans	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Pseudomonas aeruginosa	1 x 10 ⁶ CFU/mL
Nasal wash	N/A
Inactivated coronavirus 229E	0.94 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Inactivated coronavirus OC43	5 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL

Viable coronavirus OC43	0.89 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Inactivated coronavirus NL63	1.7 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Inactivated MERS	1.7 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Inactivated adenovirus 7A	1.5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Metapneumovirus TN/91-316	2.8 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 1 HPIV1/FRA/27344044/2007	0.89 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 2 (Greer)	0.89 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 3 (NIH 47885)	1.6 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza 4B (19503)	5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus 48 (1505)	5 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Enterovirus D 68 (USA/2018-23089)	2.8 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
RSV B	8.9 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /mL

The Ag SARS-CoV-2 strip does not present cross-reactivity with Influenza A/B.

The Flu A+B strip does not present cross-reactivity with SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA / BIBLIOGRAPHY

1. <https://covid19.who.int/>
2. Karlsson E.A. *et al.*, Weekly Epidemiological Record, No 25, 2021.
3. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Indwiani Astuti, Ysrafil. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):407-412.
4. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Tanu Singhal. Indian J Pediatr. 2020;87(4):281-286.
5. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: Interim guidance, WHO, September 2020.
6. Krammer F. *et al.*, Nature Review, 2018.



Fecha de caducidad / Expiry date



Número de lote / Batch number



Uso diagnóstico in vitro / For in vitro diagnostic use



Este producto cumple con las exigencias de la Directiva 98/79/CE sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro / This product fulfils the requirements of Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices



Número de catálogo / Catalogue number



Leer instrucciones de uso / Please read the instructions for use



Fabricado por / Manufactured by



Contenido suficiente para <n> ensayos / Contains enough for <n> assays



Precaución / Caution



Conservar a / Store at



DO-0905191 Rev. 01 (23.05.2022)



OPERON, S.A. - Camino del Plano, 19 -E-50410 Cuarte de Huerva - (Zaragoza) – SPAIN
+ 34 976 503597