

CONTROL POSITIVO SECO**ROTA-ADENO-NORO****USO EXCLUSIVO PROFESIONAL**

**ESTAS INSTRUCCIONES DEBEN DE SER LEÍDAS CON ATENCIÓN
ANTES DE PROCEDER A UTILIZAR EL PRODUCTO**

INTRODUCCIÓN**•Intención de uso**

Control positivo para la comprobación del correcto funcionamiento y realización de los test:

- Simple-Stick Rotavirus
- Simple-Stick Rota-Adeno
- Simple-Stick Norovirus
- Simple Rota-Adeno-Noro

Uso exclusivo profesional. Se requiere que el usuario disponga de unos mínimos conocimientos en la toma de muestras y en técnicas de laboratorio.

•Información general

El producto consiste en un hisopo en el que se ha secado una preparación compuesta por una mezcla de proteínas víricas purificadas de Rotavirus y de Adenovirus y de virus-like particles recombinantes (no infecciosas) pertenecientes a los genotipos GI.1 (Norwalk) y GII.4 (MD145) de Norovirus, diluidas todas en una solución tamponada estabilizada.

Se trata de un control de calidad de los productos mencionados para comprobar la correcta realización del proceso de detección.

Este producto se usa exclusivamente para diagnóstico *in vitro*.

•Población a la que está destinado el producto

El control positivo seco ROTA-ADENO-NORO está dirigido a los profesionales que realicen las pruebas de diagnóstico con los test mencionados y se utiliza para comprobar su correcto funcionamiento.

El diagnóstico de Rotavirus, Adenovirus y Norovirus está dirigido a la población general, pues cualquier persona de cualquier edad es susceptible de padecer una infección por estos virus.

•Incidencia en la población de la infección a la que aplica el producto

Estos tres virus son los principales responsables de las infecciones gastrointestinales víricas a nivel mundial.

Los niños de una edad inferior a los 5 años son de alto riesgo de infección de Norovirus. La prevalencia media de este virus es del 16%, aunque este valor puede llegar a ser 22% por ejemplo en América del Sur¹.

La infección por Rotavirus es también una de las principales causas de gastroenteritis graves, especialmente en niños entre 2 y 5 años². El desarrollo de vacunas e implantación dentro de los programas nacionales de inmunización está permitiendo reducir su incidencia. Así, en los países en los que la vacuna aún no se ha implementado, el porcentaje de ingresos causados por Rotavirus es del 38,0%, mientras que en los que sí la han incluido se reduce al 23.0%³.

En cuanto a Adenovirus, su prevalencia es menor que la de Norovirus y Rotavirus, aunque sigue siendo alta. En un estudio realizado en el Norte de Francia, se encontró una prevalencia de Adenovirus en población pediátrica entre 0 y 28 meses del 5%⁴. En

otros países más pobres, se reporta encontrada en niños con gastroenteritis fue del 1.5% en Brasil, 5.1% en Nigeria y 13% en Guatemala⁵.

• Características de los virus

Los Rotavirus son un tipo de virus de ARN de doble cadena pertenecientes a la familia Reoviridae. Son virus que poseen una baja dosis infectiva, cuyo mecanismo de transmisión es el contacto directo de una persona a otra por vía feco-oral y, menos frecuentemente, a través de agua y alimentos contaminados. Este virus se clasifica en siete serogrupos antigénicos (A a G). Sólo los grupos A, B y C infectan al ser humano, siendo el grupo A el causante de casi todos los casos⁶⁻⁷.

Los Norovirus son un tipo de virus de ARN de cadena sencilla en sentido positivo pertenecientes a la familia Calciviridae⁸⁻¹⁰. Son virus altamente contagiosos cuyas principales vías de transmisión son por el contacto persona-persona y a través de alimentos/aguas contaminadas. Se agrupan en cinco genogrupos (GI a GV) y, a su vez, dentro de cada genogrupo se clasifican por genotipos. La mayoría de los casos clínicos están originados por cepas de los genogrupos I y II siendo los genotipos GI.1 y GII.4 los más frecuentes^{11,12}.

Los Adenovirus son virus de ADN de doble cadena con un genoma de 35.000 pares de bases contenido en un cápside de geometría icosaédrica. Hasta el momento se han caracterizado más de 100 Adenovirus humanos, que se clasifican en siete especies (A-G). La especie F solo contiene dos Adenovirus, 40 y 41, responsables por los cuadros sintomáticos de tipo gastrointestinal¹³.

FUNDAMENTO O PRINCIPIOS BÁSICOS DEL PRODUCTO

El producto consiste en un hisopo en el que se ha secado previamente una preparación compuesta por una mezcla de proteínas víricas purificadas de Rotavirus y de Adenovirus, así como de virus-like particles recombinantes (no infecciosas) pertenecientes a los genotipos GI.1 (Norwalk) y GII.4 (MD145) de Norovirus, todas diluidas en una solución tamponada estabilizada. Al sumergir el hisopo en el tampón de dilución de la muestra (TDM) del cualquiera de los test a los que aplica este control, el antígeno es liberado, obteniéndose una disolución lista para su aplicación a la tira inmunocromatográfica.

Al aplicar la disolución al test, los anticuerpos presentes en las partículas coloreadas reaccionan con el antígeno contenido en el control positivo. Este complejo partículas de látex/anticuerpo/antígeno migra a lo largo de la membrana y es capturado, a su vez, por otros anticuerpos que se localizan en la zona de test de la membrana, dando lugar a la aparición de una línea roja, dos líneas rojas o una línea roja y una azul (según el test al que se aplique, ver apartado "LECTURA DE RESULTADOS") si la detección se está desarrollando de forma correcta (ver Figura 1).

FORMATOS DEL PRODUCTO

El control positivo seco ROTA-ADENO-NORO está disponible como un hisopo embolsado individualmente.

Estas instrucciones de uso aplican a cualquier referencia comercial del producto 9.050.YYY.12.000.

MATERIALES INCLUIDOS

- Hisopo con antígenos de Rotavirus/Adenovirus/Norovirus (control positivo seco).
- Instrucciones de uso.
- Microtubo de plástico.
- Pipeta de plástico.

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 PRODUCTO

Este producto es complementario y sirve como accesorio a los productos indicados en el apartado de intención de uso y, por lo tanto, se usará con los materiales incluidos en ellos y según se indica en el PROCEDIMIENTO DE USO.

Adicionalmente pueden ser necesarios los siguientes materiales no incluidos:

- Cronómetro.

PRECAUCIONES

1. El origen del control positivo seco ROTA-ADENO-NORO asegura la no presencia de los agentes infecciosos de mayor riesgo (hepatitis, VIH).
2. El tampón de origen en el que se prepara la proteína nativa contiene azida de sodio al 0,095% como agente antimicrobiano. Cuando se resuspenda el hisopo, evitar el contacto directo con la piel y las mucosas. Desechar de forma apropiada.
3. Del mismo modo, dicho tampón de origen contiene material de origen animal (albúminas). Todo material de origen animal es siempre una referencia comercial y dispone del certificado que evidencia que no es infeccioso.
4. No comer, beber, fumar, almacenar o preparar alimentos en la zona donde se manejan los reactivos y las muestras.
5. Una vez finalizada la tarea, limpiar las superficies de trabajo con lejía 10 % y/o etanol 70 %. Lavar las manos con agua y jabón frotándolas bien.
6. Utilizar todos los reactivos únicamente *in vitro*.
7. No usar los componentes del kit después de las fechas de caducidad.
8. En caso de rotura de la caja externa, el producto puede ser utilizado si el envasado primario no ha sido dañado.
9. En caso de rotura o alteración del envasado primario, desechar el producto.
10. Sacar el hisopo 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.
11. El producto usado debe desecharse conforme a la legislación vigente.
12. 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.
13. 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 kit se puede conservar a cualquier temperatura comprendida entre +2 y +30 °C.

Su fecha de caducidad está impresa en los envoltorios de aluminio y en la etiqueta de la caja.

Tras resuspender el hisopo, pueden realizarse tantas determinaciones como permita el volumen existente, siempre que se haga de forma inmediata. No debe guardarse la solución obtenida. El uso de una resuspensión almacenada supone un mal uso del test.

PROCEDIMIENTO DE USO

1. Haciendo uso de la pipeta o gotero incluidos en el kit, añadir 500 µl del tampón de dilución de la muestra al microtubo suministrado con el control positivo seco (hasta la marca de 0,5).
En el caso de que el tampón esté envasado en viales toma-muestra de uso único, romper el extremo superior de un vial (parte gotero) y añadir las gotas necesarias hasta alcanzar la marca de 0,5 del microtubo.

2. Sacar el hisopo de control positivo seco de su envoltorio.
3. Introducir el hisopo en el microtubo con el tampón y permitir rehidratar, rotándolo vigorosamente dentro del líquido durante 30 segundos. Sacar el hisopo, presionando contra el interior de las paredes del tubo para liberar todo el líquido, y desecharlo.
4. Utilizando la pipeta de plástico suministrada con el control positivo seco, añadir al dispositivo de inmunocromatografía:
 - 5 gotas del control positivo rehidratado, en el caso de los productos Simple/Stick Rotavirus, Simple/Stick Rota-Adeno y Simple/Stick Norovirus ó
 - 7 gotas del control positivo rehidratado, en el caso del producto Simple Rota-Adeno-Noro.La muestra se añadirá, gota a gota, en la zona de adición del test, permitiendo su completa absorción entre cada gota.
5. Observar los resultados, sin más manipulación, a los 5, 10 ó 15 minutos (según indicaciones del test con el que se use el control positivo).

LECTURA DE RESULTADOS

El control positivo da lugar a un resultado positivo con los test indicados.

Simple/Stick Rotavirus

Deben aparecer dos bandas, una azul y una roja.

- **Banda azul:** constituye la banda de control, indicativa del correcto desarrollo del proceso inmunocromatográfico.
- **Banda roja:** indica que se ha detectado Rotavirus en la muestra analizada.

Ver figura 1.

Simple/Stick Rota-Adeno

Deben aparecer tres bandas, una verde, una azul y una roja.

- **Banda verde:** constituye la banda de control, indicativa del correcto desarrollo del proceso inmunocromatográfico.
- **Banda roja:** indica que se ha detectado Rotavirus en la muestra analizada.
- **Banda azul:** indica que se ha detectado Adenovirus en la muestra analizada.

Ver figura 1.

Simple/Stick Norovirus

Deben aparecer tres bandas, una azul y dos rojas.

- **Banda azul:** constituye la banda de control, indicativa del correcto desarrollo del proceso inmunocromatográfico.
- **Bandas rojas:** indica que se ha detectado Norovirus GI (banda roja superior) y GII (banda roja inferior) en la muestra analizada.

Ver figura 1.

Simple Rota-Adeno-Noro

Deben aparecer las siguientes combinaciones de bandas:

1.Tira Rota/Adeno (izquierda de la carcasa): deben aparecer tres bandas, una verde, una roja y una azul.

- **Banda verde:** constituye la banda de control, indicativa del correcto desarrollo del proceso inmunocromatográfico.
- **Banda roja:** indica que se ha detectado Rotavirus en la muestra analizada.
- **Banda azul:** indica que se ha detectado Adenovirus en la muestra analizada.

2. Tira Norovirus (derecha de la carcasa): deben aparecer tres bandas, una verde y dos rojas.

- **Banda verde:** constituye la banda de control, indicativa del correcto desarrollo del proceso inmunocromatográfico.
- **Bandas rojas:** indica que se ha detectado Norovirus GI (banda roja superior) y GII (banda roja inferior) en la muestra analizada.

Ver figura 1.

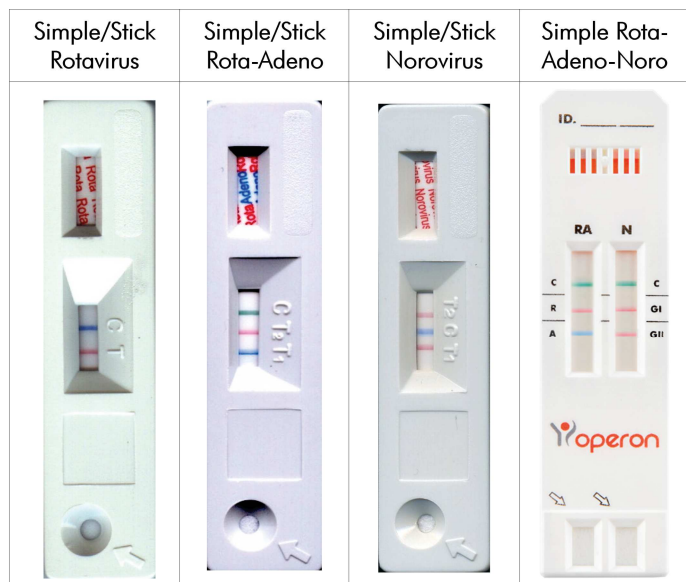


Figura 1: modelos de resultados de DETECCIÓN CORRECTA.

Nota: la intensidad de las bandas obtenidas puede variar respecto a la mostrada en las imágenes.

La aparición de un resultado diferente a los mostrados es indicativa de un error en la ejecución del test. Repita el análisis siguiendo estrictamente las instrucciones de uso.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

1. Este control positivo está diseñado para la comprobación de la correcta realización del test, no representa una referencia para la sensibilidad del test.
2. Una vez que los antígenos contenidos en el hisopo son rehidratados con el tampón de dilución, se deben utilizar inmediatamente.
3. Es importante controlar el tiempo de reacción. Si el tiempo de reacción es menor al indicado, el resultado del test podría verse alterado y el resultado se consideraría inválido.
4. Es muy importante añadir la cantidad correcta de control positivo al test.

CAPACIDAD DE DETECCIÓN

Se han evaluado tres lotes de control positivo con los distintos productos con los que se puede utilizar. En todos los casos se ha obtenido un resultado visual de positivo claro.

En los productos compatibles con lector de tiras de OPERON, se obtiene un valor de intensidad Peak Area superior a 200 para Adenovirus y superior a 400 en el caso de Rotavirus y Norovirus.

EFFECTO HOOK O PROZONA

Se ha demostrado que los productos Simple/Stick Norovirus, Simple/Stick Rotavirus y Simple/Stick Rota-Adeno no presentan efecto Hook hasta una concentración de 40 µg/ml de Norovirus y 65 µg/ml de Rotavirus y 130 µg/ml de Adenovirus, respectivamente. En el caso del producto Simple Rota-Adeno-Noro, se ha demostrado que no presenta efecto Hook hasta una concentración de 392 µg/ml de Rotavirus, 16,25 µg/ml de Adenovirus y 10 µg/ml de Norovirus. El control positivo emplea una concentración de

antígenos inferior a dichas concentraciones y, por lo tanto, no presentará efecto Hook.

REPETIBILIDAD

PRECISIÓN INTRA-ENSAYO

Se evaluaron dos lotes de Control Positivo Seco ROTA-ADENO-NORO. De cada lote, se rehidrataron cinco hisopos y la disolución obtenida se analizó, por duplicado, con el test Simple Rota-Adeno-Noro. El análisis fue realizado en el mismo día y por el mismo operador. La intensidad de la señal positiva obtenida demostró una alta precisión intra-ensayo del control positivo seco.

REPRODUCIBILIDAD

PRECISIÓN INTER-DÍA

Se rehidrataron tres hisopos de un lote de Control Positivo Seco ROTA-ADENO-NORO. La disolución resultante se analizó, por duplicado, con el test Simple Rota-Adeno-Noro. El análisis se repitió a lo largo de cinco días y fue realizado por el mismo operador. Los resultados obtenidos indicaron una muy buena reproducibilidad inter-día del control positivo seco.

PRECISION INTER-OPERADOR

Tres operadores evaluaron dos lotes de Control Positivo Seco ROTA-ADENO-NORO. Cada operador rehidrató tres hisopos de cada lote de control positivo, analizando la disolución obtenida, por duplicado, con el test Simple Rota-Adeno-Noro. Los resultados obtenidos indicaron una alta precisión inter-operador del control positivo seco.

PRECISION INTER-LOTE

Se rehidrataron tres hisopos de tres lotes de Control Positivo Seco ROTA-ADENO-NORO. Cada disolución resultante se analizó, por duplicado, con el test Simple Rota-Adeno-Noro por el mismo operador, el mismo día. Los resultados obtenidos indicaron una elevada reproducibilidad inter-lote del control positivo seco.

MODIFICACIONES RESPECTO A LA VERSIÓN ANTERIOR DE ESTE DOCUMENTO

Se completa la información sobre los parámetros de funcionamiento del producto. Se detalla toda la información de la evaluación del producto y sus resultados.

Se mejora la estructura de la información general proporcionada al comienzo de las instrucciones, desglosando los diferentes puntos para ser coherentes con los requisitos del Reglamento IVDR.

DRY POSITIVE CONTROL

ROTA-ADENO-NORO

FOR PROFESSIONAL USE ONLY

PLEASE READ THESE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE USING THE PRODUCT

INTRODUCTION

•Intended use

A positive control to check that the following tests work and occur correctly:

- Simple-Stick Rotavirus
- Simple-Stick Rota-Adeno
- Simple-Stick Norovirus
- Simple Rota-Adeno-Noro

For professional use only. The user needs to have basic sampling and laboratory technique knowledge.

•General information

The product consists of a swab containing a dried preparation of a mix of purified Rotavirus and Adenovirus viral proteins and recombinant virus-like particles (non-infectious) belonging to Norovirus GI.1 (Norwalk) and GII.4 (MD145) genotypes, all diluted in a stabilised buffered solution.

It is a quality control for the aforementioned products to check that the detection process occurs correctly.

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

•The testing population

The ROTA-ADENO-NORO dry positive control is intended for use by professionals who perform diagnostic tests using the aforementioned tests to ensure they work correctly.

The Rotavirus, Adenovirus and Norovirus diagnostic test is intended for use on the general population, as anyone of any age is susceptible to infection by these viruses.

•Incidence among the infected population for whom the product is intended

These three viruses are mainly responsible for viral gastrointestinal infections worldwide.

Children aged under 5 years old are at high risk of Norovirus infection. The mean prevalence of this virus is 16%, although this can rise to 22%, for example in South America¹.

Rotavirus infection is also one of the main causes of severe gastroenteritis, particularly among children aged 2 to 5 years old². Vaccine development and their inclusion in national immunisation programmes is helping reduce its incidence. As such, the percentage of hospitalisations caused by Rotavirus is 38.0% in countries where the vaccine is yet to be implemented, while it is down to 23.0% where already implemented³.

When it comes to Adenovirus, its prevalence is lower than Norovirus and Rotavirus, although it remains high. A study carried out in northern France found a 5% prevalence for Adenovirus among children aged 0 to 28 months old⁴. In other poorer countries, reports state that gastroenteritis was found in 1.5% of children in Brazil, 5.1% in Nigeria, and 13% in Guatemala⁵.

• Characteristics of the viruses

Rotaviruses are double-stranded RNA viruses belonging to the Reoviridae family. These viruses have a low infectious dose, with transmission via direct contact between one person and another, either through faeces or orally, and less commonly, through contaminated food and water. This virus is classified into seven antigenic serogroups (A to G). Only groups A, B and C infect human beings, with group A the source of almost all cases⁶⁻⁷.

Noroviruses are a type of single-stranded, positive-sense RNA virus belonging to the Caliciviridae family⁸⁻¹⁰. They are highly contagious viruses and their main transmission routes are person-person contact and through contaminated food/water. They are grouped into five genogroups (GI to GV) and they are also classified by genotypes within each genogroup. Most clinical cases are caused by strains from genogroups I and II, with genotypes GI.1 and GII.4 the most common^{11,12}.

Adenoviruses are double-stranded DNA viruses with a genome of 35,000 base pairs contained in an icosahedral capsid. To date, over 100 human Adenoviruses have been characterised, classified into seven species (A-G). The F species only contains two Adenoviruses, 40 and 41, which are responsible for gastrointestinal-type symptomatic conditions¹³.

THE BASIS OR BASIC PRINCIPLES OF THE PRODUCT

The product consists of a swab containing a previously dried preparation comprising a mix of purified Rotavirus and Adenovirus viral proteins, and recombinant virus-like particles (non-infectious) belonging to Norovirus GI.1 (Norwalk) and GII.4 (MD145) genotypes, all diluted in a stabilised buffered solution. The antigen is released when the swab is immersed in the sample dilution buffer (SDB) from any of the tests to which this control applies, obtaining a solution ready for use with the immunochromatographic strip.

On applying the solution to the test, the antibodies present on the coloured beads react with the antigen contained in the positive control. This latex beads/antibody/antigen complex migrates along the membrane, and it is also taken up by other antibodies located in the membrane test zone, causing a red line, two red lines, or a red line and a blue line to appear (depending on the relevant test, see the "READING THE RESULTS" section), should the detection occur correctly (see Fig. 1).

THE PRODUCT'S FORMATS

The ROTA-ADENO-NORO dry positive control is available as an individually packaged swab.

These instructions for use apply to any trade reference for the product 9.050.YYY.12.000.

INCLUDED MATERIALS

- A swab containing ROTA-ADENO-NORO (dry positive control).
- Instructions for use.
- A plastic microtube.
- A plastic pipette.

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.

MATERIAL NOT INCLUDED IN THE PRODUCT

This is a complementary product and is an accessory for the products stated in the intended use section. Therefore, it is to be used with the materials they include and in accordance with the indications in the HOW TO USE section.

The following materials may also be required but are not included:

- A stopwatch.

PRECAUTIONS

1. The source of the ROTA-ADENO-NORO dry positive control ensures that no higher risk infectious agents are present (hepatitis, HIV).
2. The original diluent buffer in which the native protein is prepared, contains sodium azide at 0,095% as anti-microbial agent. Avoid direct contact with skin and mucous membranes. Dispose of appropriately.
3. In the same way, such buffer contains material from animal origin (albumins). Every material from animal origin is always a commercial reference, and has the certificate that evidences it is not infectious.
4. Do not store or prepare food, eat, drink, or smoke in the area where the reagents and samples are handled.
5. On completing the task, clean the work surfaces with 10 % bleach and/or 70 % ethanol. Wash hands with soap and water, rubbing them well.
6. Only use the reagents *in vitro*.
7. Do not use any of the kit's components after the expiry dates.
8. If the outer box is damaged, the product can still be used providing that the primary packaging remains intact.
9. Throw the product away if the primary packaging is either broken or impaired.
10. Remove the swab 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.
11. Please dispose of the used product in accordance with current legislation.
12. 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.
13. 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 kit can be stored at any temperature from +2 to +30 °C.

The expiry date is printed on the aluminium packaging and on the box label.

Once the swab is resuspended, it can be used for as many measurements as the volume permits, as long as performed immediately. Do not store the resulting solution. Using a stored resuspension means misusing the test.

HOW TO USE

1. Using the pipette or dropper included in the kit, add 500 µl of the sample dilution buffer to the microtube supplied with the dry positive control (up to the 0.5 mark).
Should the buffer come packaged in single-use sample vials, break the upper end of a vial (dropper section) and add the drops required to reach the 0.5 mark on the microtube.
2. Remove the dry positive control swab from its packaging.
3. Introduce the swab into the microtube with the buffer and allow to rehydrate, vigorously rotating it inside the liquid for 30 seconds. Remove the swab, pressing it against the tube walls to release all the liquid, before throwing it away.
4. Add the following to the immunochromatographic device using the plastic pipette supplied with the dry positive control:
 - 5 drops of the rehydrated positive control, in the case of the Simple/Stick Rotavirus, Simple/Stick Rota-Adeno, and Simple/Stick Norovirus products, or
 - 7 drops of the rehydrated positive control, in the case of the Simple Rota-Adeno-Noro product.

The sample is to be added drop by drop to the test addition

zone, allowing it to fully absorb between each drop.

5. Without further manipulation, observe the results at 5, 10, or 15 minutes (in accordance with the test indications for which the positive control is used).

READING THE RESULTS

The positive control provides a positive result using the indicated tests.

Simple/Stick Rotavirus

Two lines should appear, one blue and one red.

- A blue line: this is the control line and indicates that the immunochromatographic process developed correctly.
- A red line: this indicates that Rotavirus was detected in the tested sample.

See figure 1.

Simple/Stick Rota-Adeno

Three lines should appear, one green, one blue, and one red.

- A green line: this is the control line and indicates that the immunochromatographic process developed correctly.
- A red line: this indicates that Rotavirus was detected in the tested sample.
- A blue line: this indicates that Adenovirus was detected in the tested sample.

See figure 1.

Simple/Stick Norovirus

Three lines should appear, one blue and two red.

- A blue line: this is the control line and indicates that the immunochromatographic process developed correctly.
- Red lines: this indicates that Norovirus GI (upper red line) and GII (lower red line) were detected in the tested sample.

See figure 1.

Simple Rota-Adeno-Noro

The following combinations of lines should appear:

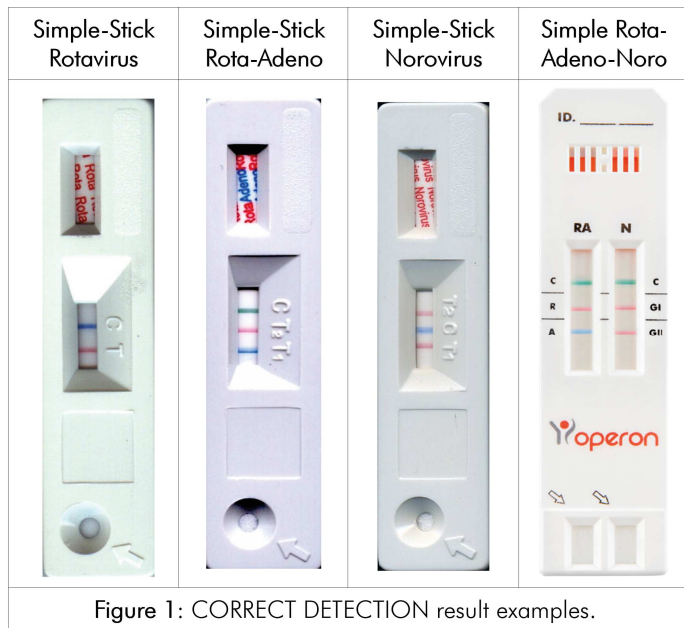
1. Rota/Adeno strip (left side of the housing): three lines should appear, one green, one red, and one blue.

- A green line: this is the control line and indicates that the immunochromatographic process developed correctly.
- A red line: this indicates that Rotavirus was detected in the tested sample.
- A blue line: this indicates that Adenovirus was detected in the tested sample.

2. Norovirus strip (right side of the housing): three lines should appear, one green and two red.

- A green line: this is the control line and indicates that the immunochromatographic process developed correctly.
- Red lines: this indicates that Norovirus GI (upper red line) and GII (lower red line) were detected in the tested sample.

See figure 1.



Note: the intensity of the resulting lines can differ from the example images.

Any different result to those shown indicates an error while performing the test. Repeat the test, closely following the instructions for use.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

1. This positive control is designed to check that the test occurs correctly; it does not infer the test's sensitivity.
2. Using the antigens contained in the swab as soon as they are rehydrated in the sample dilution buffer is recommended.
3. Monitoring the reaction time is important. A shorter than indicated reaction time could affect the test result, which would be considered invalid.
4. Adding the correct amount of positive control to the test is very important.

CAPABILITY OF DETECTION

Three batches of positive control were evaluated using the different products for which they can be used. All cases provided a clear positive visual result.

Peak Area values over 200 for Adenovirus and over 400 for Rotavirus and Norovirus were obtained for the products compatible for use with the OPERON strip reader.

THE HOOK OR PROZONE EFFECT

There is evidence that the Simple/Stick Norovirus, Simple/Stick Rotavirus, and Simple/Stick Rota-Adeno products do not present a Hook effect up to a concentration of 40 µg/ml of Norovirus, 65 µg/ml of Rotavirus, and 130 µg/ml of Adenovirus. In the case of the Simple Rota-Adeno-Noro product, there is evidence that a Hook effect does not appear until a concentration of 392 µg/ml of Rotavirus, 16.25 µg/ml of Adenovirus, and 10 µg/ml of Norovirus. The positive control uses a concentration of antigens below those concentrations, so a Hook effect will not occur.

REPEATABILITY

INTRA-ASSAY PRECISION

Two batches of ROTA-ADENO-NORO dry positive control were evaluated. Five swabs from each batch were rehydrated, with the resulting solution analysed in duplicate using the Simple Rota-Adeno-Noro test. The analysis was performed on the same day and by the same operator. The resulting positive signal intensity showed high intra-assay precision for the dry positive control.

REPRODUCIBILITY

INTER-DAY PRECISION

Three swabs from a batch of ROTA-ADENO-NORO dry positive control were rehydrated. The resulting solution was analysed in duplicate using the Simple Rota-Adeno-Noro test. The analysis was repeated over a five day period by the same operator. The results indicated very good inter-day reproducibility for the dry positive control.

INTER-OPERATOR PRECISION

Three operators evaluated two batches of ROTA-ADENO-NORO dry positive control. Each operator rehydrated three swabs from each positive control batch, analysing the resulting solution in duplicate using the Simple Rota-Adeno-Noro test. The results indicated high inter-operator precision for the dry positive control.

INTER-BATCH PRECISION

Three swabs from three different batches of ROTA-ADENO-NORO dry positive control were rehydrated. The resulting solution was analysed in duplicate using the Simple Rota-Adeno-Noro test by the same operator, on the same day. The results indicated high inter-batch reproducibility for the dry positive control.

MODIFICATIONS REGARDING THE PREVIOUS VERSION OF THIS DOCUMENT

The information about the performance parameters of the product is completed. All the information related to the evaluation of the product and the obtained results is detailed in the document.

The structure of the general information provided at the beginning of the document is improved, breaking down the different sections in order to be coherent with the IVDR requirements.

BIBLIOGRAFÍA / BIBLIOGRAPHY

1. Liao Y. et al., Global prevalence of norovirus in cases of acute gastroenteritis from 1997 to 2021: An updated systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 2021, 161,105259.
2. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/rotavirus>.
3. Aliabadi N., et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *The Lancet*, 2019, 7, 893.
4. Tran A. et al. Prevalence of Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, and Astrovirus Infections and Coinfections among Hospitalized Children in Northern France. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, 48, 1943.
5. Lee B., et al. Pediatric acute gastroenteritis due to adenovirus 40/41 in low- and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis*. 2020, 33, 398.
6. 1. F. Bon et al. Prevalence of a group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol*. 1999, Sept, 3055-3058
7. Umesh D. Parashar et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerging Infectious Diseases*, 2003, vol. 9, No.5, 565-572.
8. Atmar RL and Estes MK. Diagnosis of non-cultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2011, Vol 14, 15-37.
9. Ribes Fernández JM and Buesa Gómez J. Infecciones por

Norovirus. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010, Vol 28, 51-55.

10. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J and Parashar UD. Noroviruses: a comprehensive review. J Clin Vir. 2009, Vol 44, 1-8.

11. Buesa J et al. Sequential evolution of Genotype GII.4 Norovirus variants causing gastroenteritis outbreaks from 2001 to 2006 in Eastern Spain. J Med Vir. 2008, Vol 50, 1288-1295.

12. Siebenga J et al. Food-borne viruses in Europe network report: the norovirus GII.4 2006b (for US named Minerva-like, for Japan Kobe034-like, for UK V6) variant now dominant in early seasonal surveillance. Eurosurveillance, Jan-Mar 2008. Vol: 13 (Issues 1-3).

13. Rafie K., et al., The structure of enteric human adenovirus 41— A leading cause of diarrhea in children. Science Advances. 2021, 7, 1.



Fecha de caducidad / Expiry date

LOT

Número de lote / Lot number

IVD

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 fulfills the requirements of Directive 98/79/EC on in vitro diagnostic medical devices

REF

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 sufficient for <n> tests



Un sólo uso. No reutilizar / One use only



Precaución / Caution



Conservar a / Store at

Este documento se encuentra también disponible en nuestra página web / This document is also available in our website www.operondx.com



DO-0905171 Rev. 02 (24.11.2023)



OPERON, S.A. - Camino del Plano, 19 -E-50410

Cuarte de Huerva - (Zaragoza) – ESPAÑA

+ 34 976 503597