

WHO Prequalification of In Vitro Diagnostics Programme PUBLIC REPORT

Product: Bioline HIV/Syphilis Duo¹
Number: PQDx 0179-012-00

Bioline HIV/Syphilis Duo with product codes **06FK30, 06FK35 and 06FK37**, manufactured by **Abbott Diagnostics Korea Inc²**, **Rest-of-World regulatory version**, was accepted for the WHO list of prequalified in vitro diagnostics and was listed on 28 October 2015.

Summary of prequalification status for Bioline HIV/Syphilis Duo

	Date	Outcome
Status on PQ list	28 October 2015	listed
Dossier assessment	14 July 2015	MR
Site inspection(s) of quality management system	24 July 2015	MR
Product performance evaluation	Quarter (Q) 3 2014-Q1 2015	MR

MR: Meets Requirements

Report amendments and/or product changes

This public report has since been amended. Amendments may have arisen because of changes to the prequalified product for which WHO has been notified and has undertaken a review. Amendments to the report are summarized in the following table, and details of each amendment are provided below.

Version	Summary of amendment	Date of report amendment
4.0	Updated labelling (IFU and labels). the product was rebranded from SD BIOLINE HIV/Syphilis Duo to Alere HIV/Syphilis Duo. Corrections/clarifications on IFU. Alere logo on IFU and boxes.	15 June 2017
5.0	Rebranding of Alere HIV/Syphilis Duo to SD BIOLINE HIV/Syphilis Duo. Standard Diagnostics has been merged to Abbott during the change process of the brand name of this	07 December 2018.

¹ Product name was changed from SD BIOLINE HIV/Syphilis Duo to Bioline™ HIV/Syphilis Duo

² Manufacturer's name changed from Standard Diagnostics, Inc to Abbott Diagnostics Korea Inc

	product. The rebranding from SD BIOLINE HIV/Syphilis Duo to Alere HIV/Syphilis Duo (as reported in 2 December 2016) did not proceed as planned.	
6.0	Changes to the manufacturer name from Standard Diagnostics, Inc to Abbott Diagnostics Korea Inc and product name from SD BIOLINE HIV/Syphilis Duo to Bioline HIV/Syphilis Duo.	20 August 2020
7.0	Addition of safety lancet resulting in a new product configuration with product code 06FK37.	22 March 2022

Intended use:

According to Abbott Diagnostics Korea Inc, *“the Bioline HIV/Syphilis Duo test is a rapid, qualitative test for the detection of antibodies to all isotypes (IgG, IgM, IgA) specific to HIV-1 including subtype-O, HIV-2 and Syphilis (Treponema pallidum) in human serum, plasma or whole blood. The Bioline HIV/Syphilis Duo is intended only for professional use, and for in vitro diagnostic use. This test may not be suitable for diagnosis of early infection or blood donation screening. Reactive specimens should be confirmed by a supplemental assay such as ELISA or Western Blot for antibodies to HIV-1/HIV-2 and the treponemal test (e.g. TPPA, TPHA) and non-treponemal test (e.g. RPR and VDRL) for antibodies to T. pallidum”.*

Assay description

According to Abbott Diagnostics Korea Inc, *“the Bioline HIV/Syphilis Duo test is a solid phase immunochromatographic assay for the qualitative, simultaneous detection of antibodies to all isotypes (IgG, IgM, IgA) specific to HIV-1/2 and/or Treponema pallidum in human serum, plasma or whole blood. The Bioline HIV/Syphilis Duo contains a nitrocellulose membrane strip with two pre-coated test line regions. Test line region HIV is precoated with recombinant HIV-1 capture antigen (gp41), recombinant HIV-2 capture antigen (gp36) and recombinant HIV-sub O antigen; test line region SYP is pre-coated with recombinant Treponema pallidum antigens (17KDa). When specimen and assay diluent is added to the specimen pad, it moves across the antigen-colloid gold conjugate pad. This mixture continues to migrate through the solid phase to the immobilized antigen on the membrane and forms a visible line. This antigen-antibody-antigen gold particle complex forms with high degree of sensitivity and specificity. If antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 are present in the specimen, the antibodies bind to the antigen-colloid gold and to the immobilized recombinant antigens, forming visible HIV and C lines in the window. If antibodies to syphilis are present in the specimen, the antibodies bind to the antigen-colloid gold and to the immobilized recombinant antigens, forming visible SYP and C lines in the window. If antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 and TP are undetectable, the antigen-colloid gold flows past the window and one control line appears in the window”.*

Test kit contents

	25 tests/kit Product code 06FK30	25 tests/kit Product code 06FK35	25 tests/kit Product code 06FK37
Test devices Individually foil pouched with a desiccant	25	25	25
Assay diluent Plastic bottle	1 vial of 4mL	1 vial of 4mL	1 vial of 4mL
Specimen transfer devices (capillary pipettes) Disposable, 20µl	N/A	25 units	25 units
Lancets	N/A	25 units of sterile lancets	25 units of sterile safety lancets
Alcohol swabs Disposable	N/A	25 units	25 units
Instructions for Use	1 unit	1 unit	1 unit

Items required but not provided

- Micropipette,
- Protective gloves
- Timer
- Biohazard container

Storage

The test kit should be stored at 1 - 30 °C.

Shelf-life:

24 months.

Prioritization for prequalification

Abbott Diagnostics Korea Inc submitted an application for prequalification of Bioline HIV/Syphilis Duo. Based on the established eligibility criteria, Bioline HIV/Syphilis Duo was given priority for prequalification assessment.

Product dossier assessment

Abbott Diagnostics Korea Inc submitted a product dossier for BiolineHIV/Syphilis Duo as per the “Instructions for compilation of a product dossier” (PQDx_018 v1). The information submitted in the product dossier was reviewed by WHO staff and external experts (assessors) appointed by WHO in accordance with the internal report on the screening and assessment of a product dossier (PQDx_009 v2). Based on the product dossier screening and assessment findings, a recommendation was made to accept the product dossier for Bioline HIV/Syphilis Duo for prequalification.

Manufacturing site inspection

A comprehensive inspection was performed at the site of manufacture (Production: 65, Borahagal-ro, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea 446-930 and Warehouse: 19-22, Dongtansandan 3-gil, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea) of Bioline HIV/Syphilis Duo in May 2015 as per the Information for manufacturers on prequalification inspection procedures for the sites of manufacture of diagnostics (PQDx_014 v1). The inspection found that the manufacturer had an acceptable quality management system and good manufacturing practices in place that ensured the consistent manufacture of a product of good quality. The manufacturer's responses to the nonconformities found at the time of the inspection were accepted 24 July 2015.

Product performance evaluation

Bioline HIV/Syphilis Duo was evaluated at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, on behalf of WHO in the last quarter of 2014/first quarter of 2015 using serum/plasma specimens. From this evaluation, we drew the following conclusions:

Bioline HIV/Syphilis Duo is an immunochromatographic assay for the detection of HIV-1/2 and syphilis antibodies in human serum/plasma, fingerstick/venous whole blood specimens. A volume of 10 µL of serum/plasma is needed to perform the assay. This type of assay requires no sophisticated equipment and can therefore be performed in laboratories with limited facilities and non-laboratory settings. Reading of the results is done visually i.e. subjectively read.

In this limited evaluation a panel of 400 clinically-derived specimens was used. For antibodies to HIV, we observed an initial sensitivity (N=200) of 100% (95% CI: 98.2% - 100%) and an initial specificity (N=200) of 99.5% (95% CI: 97.2% - 100%) compared to the reference assays (Vironostika HIV Ag/Ab [bioMérieux] and Enzygnost anti-HIV 1/2 [Siemens Healthcare Diagnostics] in parallel; followed by INNO-LIA HIV I/II Score [Fujirebio]). The final sensitivity

was 100% (95% CI: 98.2% - 100%) and the final specificity was 99.5% (95% CI: 97.2% - 100%) compared to the reference assays. Lot to lot variation was acceptable.

For the case of antibodies to *Treponema pallidum*, we observed an initial sensitivity* (N=200) of 86.5% (95% CI: 81.0% - 90.9%) and an initial specificity (N=200) of 99.5% (95% CI: 97.2% - 100%) compared to the reference assays (Vitros Syphilis [Ortho clinical Diagnostics] followed by Serodia TPPA [Fujirebio] to confirm initial reactive results). The final sensitivity was 87.0% (95% CI: 81.5% - 91.3%) and the final specificity was 99.5% (95% CI: 97.2% - 100%) compared to the reference assays. Lot to lot variation was acceptable.

For HIV, eight seroconversion panels were evaluated. Bioline HIV/Syphilis Duo detected on average 0.125 specimens earlier than the benchmark assay (Enzygnost Anti-HIV 1/2 Plus).

For syphilis one seroconversion panel was evaluated. Bioline HIV/Syphilis Duo detected 2 specimens earlier than the benchmark assay (Vitros Syphilis).

For the HIV mixed titer panel, Bioline HIV/Syphilis Duo correctly identified all specimens compared to the reference result.

For the syphilis mixed titer panel, Bioline HIV/Syphilis Duo correctly identified all specimens compared to the reference result.

For the 1st International Reference Panel for anti-HIV [NIBSC code 02/210] Bioline HIV/Syphilis Duo gave an indeterminate result for the HIV-1 group O specimen. Bioline HIV/Syphilis Duo correctly identified all HIV-1 group M subtypes and HIV-2 specimens.

For the 1st International Reference Panel for anti-treponemal [NIBSC code 05/132], Bioline HIV/Syphilis Duo correctly identified all specimens.

In this study, 2.5% of the results for syphilis were recorded as indeterminate, 0% for HIV. Results were interpreted independently by three technicians; the inter-reader variability was 0% for HIV and 4% for syphilis. The invalid rate was 0%.

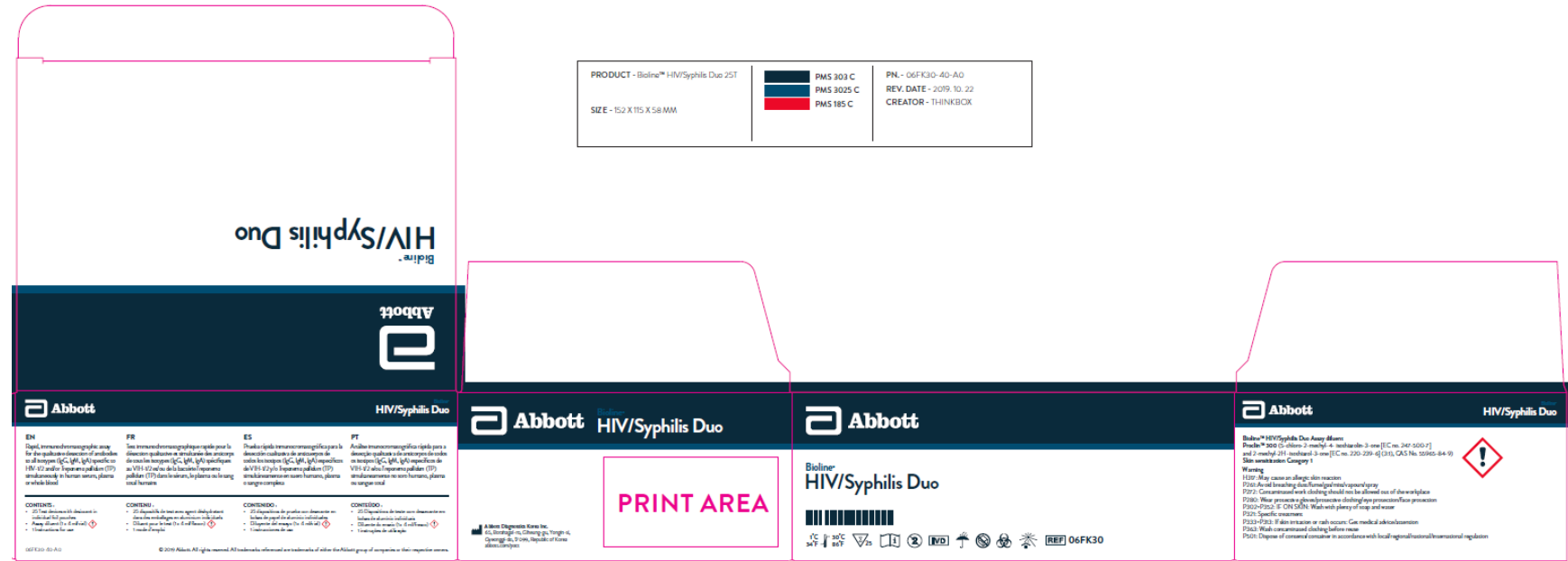
Labelling

- 1. Labels**
- 2. Instructions for use**

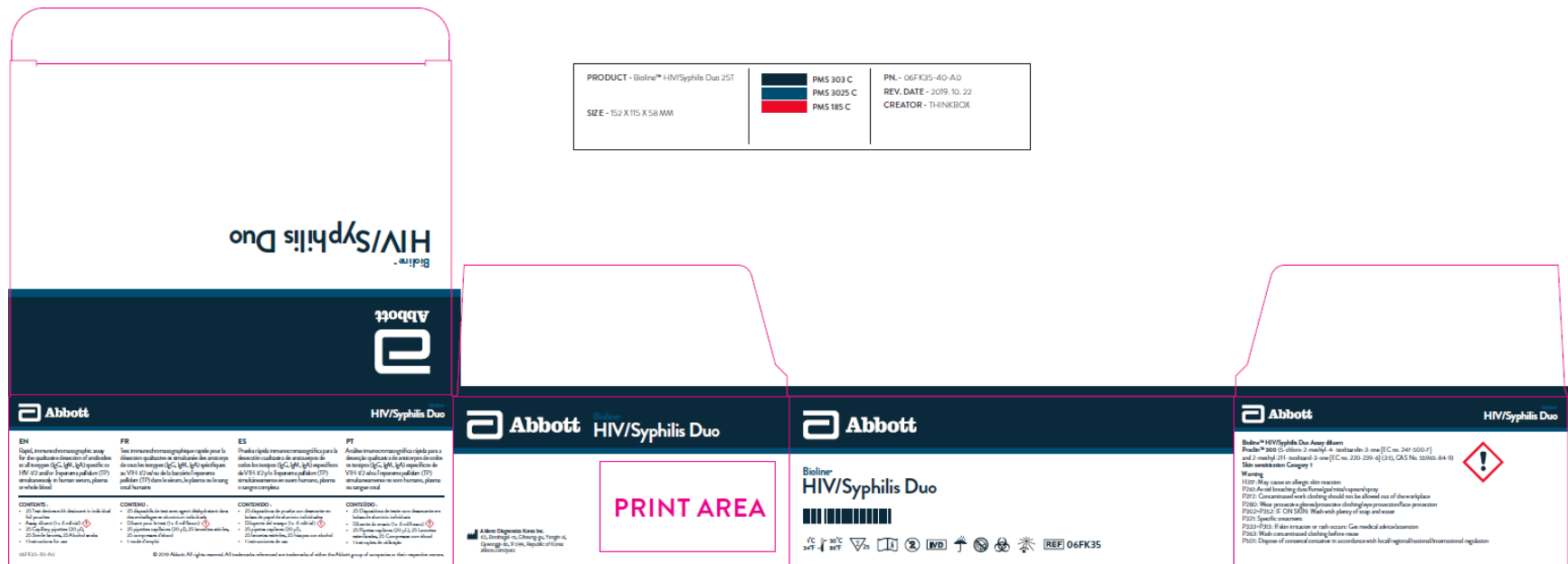
**Note: Labelling has been changed as per site name change and product rebranding. But temporarily labelling of legacy brand (SD BIOLINE) will be used in the market according to registration status in each country.*

1. Labels

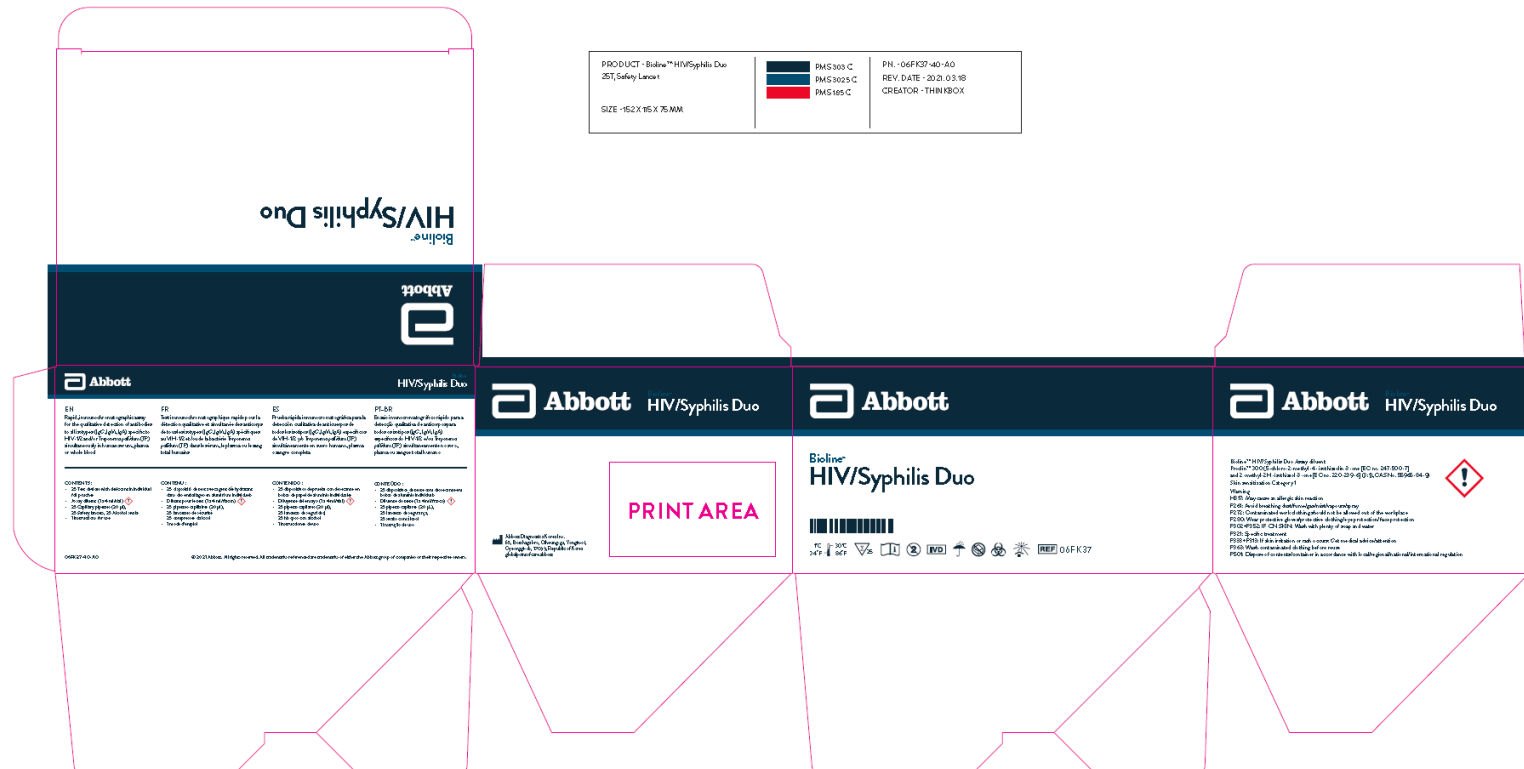
1.1 Package box for product 06FK30



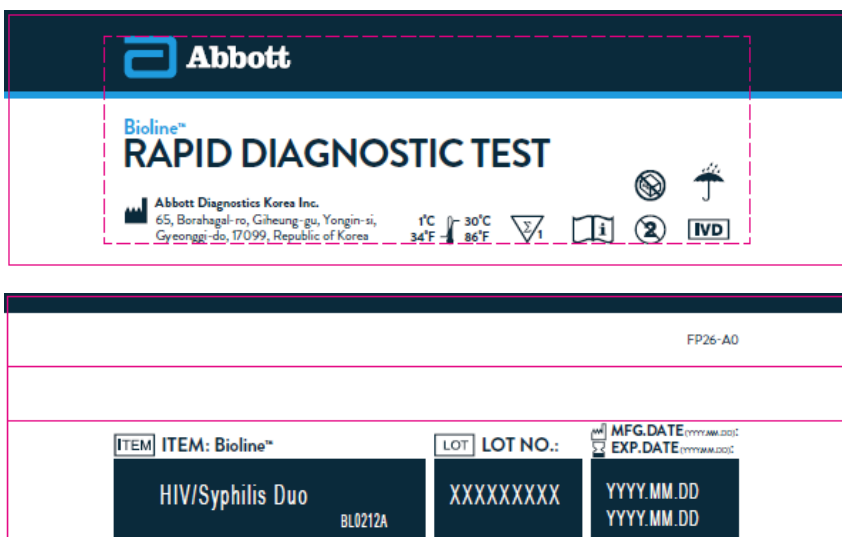
1.2 Package box for product code 06FK35



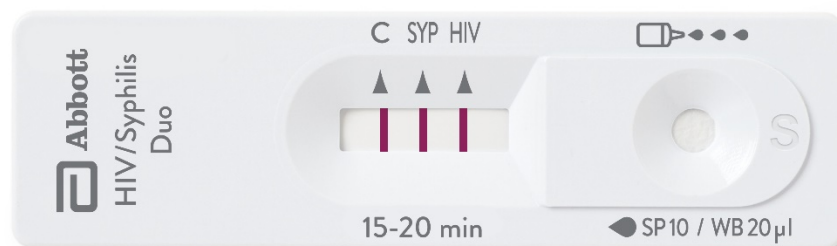
1.3 Package box for product code 06FK37



1.4 Device pouch for 06FK30, 06FK35



1.5 Bioline HIV/Syphilis Duo test device



1.6 Sterile lancet labels (component in product code 06FK35)

Sterile Lancet for single use

LOT

LOT NO./Type :20051755-08/28G



EXP. DATE : 2025-06-21



QTY :25pcs



CE
0123

[STERILE][R]

EC REP



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffelstrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Shandong Lianfa Medical Plastic Products Co., Ltd.
No 1 Shuangshan Sanjian Road 250200 Zhangqiu City,
Jinan, Shandong, PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

10mm	33.75mm	67.5mm	33.75mm	10mm
10mm				
75mm				
10mm				
10mm				
75mm				
10mm				

/28G

LOT NO./Type :

EXP. DATE :



Disposable Sterile Lancets

QTY : 25pcs



STERILE R Irradiation Sterilization

CE 0197



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany



Manufactured by:
Tianjin Huahong Technology Co., Ltd.
Address:
A01, Plant B, No. 278, Hangkong Road, Tianjin Pilot Free Trade
Zone (Air Port Industrial Park) 300308 Tianjin China

/28G

LOT NO./Type :

EXP. DATE :



Disposable Sterile Lancets

QTY : 25pcs



STERILE R Irradiation Sterilization

CE 0197



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany



Manufactured by:
Tianjin Huahong Technology Co., Ltd.
Address:
A01, Plant B, No. 278, Hangkong Road, Tianjin Pilot Free Trade
Zone (Air Port Industrial Park) 300308 Tianjin China

1.7 Sterile safety lancet labels (component in product code 06FK37)

MediSafe

SOLO

Sterile single-use safety lancets
Lancetas esterilizadas de uso único
Autopiqueurs sécurisés stériles à usage unique
Lancetas de seguridad estériles y desechables

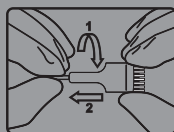
NEEDLE TIP
28G
NEEDLE TIP

1.5 mm
Penetration Depth
Profundidade da
penetração
Profondeur de pénétration
Profundidad
de penetración

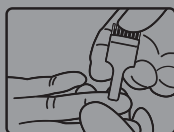
Needle tip
Ponta de agulha
Extrémité de l'aiguille
Punta de la aguja

INSTRUCTIONS FOR USE/ INSTRUÇÕES DE USO/
MODE D'EMPLOI/ INSTRUCCIONES DE USO

25 pcs



Twist off and remove the protective cap
Gire e retire a tampa protetora
Dévissez et jetez le capuchon de protection
Gire y retire la tapa protectora



Press the button
Pressione o botão
Appuyez sur le bouton
Presione el botón



Do not reuse
Proibido reprocessar
Ne pas réutiliser
No volver a usar

STERILE R

Sterilized using irradiation
Estéril: Radiação gama
Stérilisé par irradiation
Esterilizada mediante rayos



Consult instructions for use
Consultar instruções de utilização
Consultez le mode d'emploi
Consulte las instrucciones de uso



HTL STREFA
high tech lab

Manufactured by/ Fabricado por/

Fabrique par/ Fabricado por:

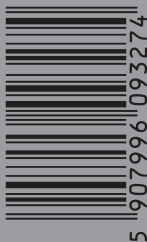
HTL-STREFA S.A.
ul. Adamówek 7, 95-035 Ozorków,
Poland / Polonia
T: +48 42 270 0010, F: +48 42 270 0020
www.htl-strefa.com, info@htl-strefa.com

REF 7833

MediSafe Solo,
safety lancet type 520

CE 0344

Made in Poland
País de origem: Polónia
Fabriqué en Pologne
Hecho en Polonia



5

ABCD123

YYYY-MM-DD

YYYY-MM-01

Lot



- (EN) **Warning:** Do not use if protective cap has been previously removed from lancet. Clean the skin according to your safety procedures. Discard used lancet into a sharps container in accordance with facility guidelines, national and state regulations.
- (PT) **Aviso:** Não utilize se a tampa protetora tiver sido removida da lanceta. Antes de usar, limpar a pele de acordo com as normas de segurança. Após utilização, colocar a lanceta usada num recipiente para objetos perfurantes de acordo com as normas de segurança.
- (FR) **Avertissement :** N'utilisez pas l'autopiqueur si le capuchon a déjà été retiré. Nettoyez la peau conformément à vos procédures de sécurité. Après utilisation, jetez l'autopiqueur dans un collecteur prévu pour les dispositifs piquants, coupants et tranchants conformément aux directives de votre établissement et aux réglementations locales et communautaires en vigueur.
- (ES) **Advertencia:** No utilice si el tapón protector fue retirado previamente de la lanceta. Siga los procedimientos de seguridad para limpiar la piel. Deseche la lanceta usada en un recipiente para elementos punzantes de acuerdo con las pautas que rigen en el lugar y las leyes nacionales y estatales.

520/7833/09/2018

Disposable Safety Lancet (Sterile Lancets)

[LOT] LOT NO./Type : 18091244-09/28G



EXP.DATE : 2023-10

QTY : 25pcs



[STERILE][R]

EC REP

Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)

Eiffestraße 80 20537 Hamburg GERMANY



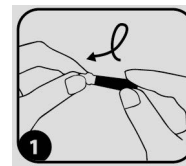
Manufactured by:

Shandong Lianfa Medical Plastic Products Co., Ltd.

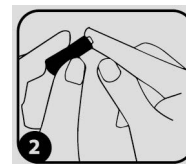
Address:

No 1 Shuangshan Sanjian Road 250200 Zhangqiu City, Jinan,
Shandong PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

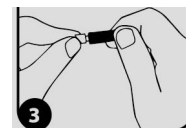
Instructions for use :



Twist off the protective cap.



Push the needle into fingertip
to get blood sample.



Push the cap into the safety lancet back
and dispose of the used one to a trash bin.

1.8 Assay diluent



1.9 Alcohol swabs

1.9.1 FA Alcohol Swab-S



Front



Back

1.9.2 Alcohol Prep Pad

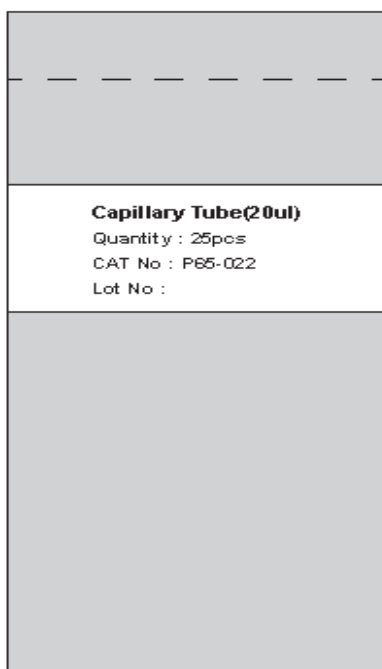


1.9.3 AIM PADS

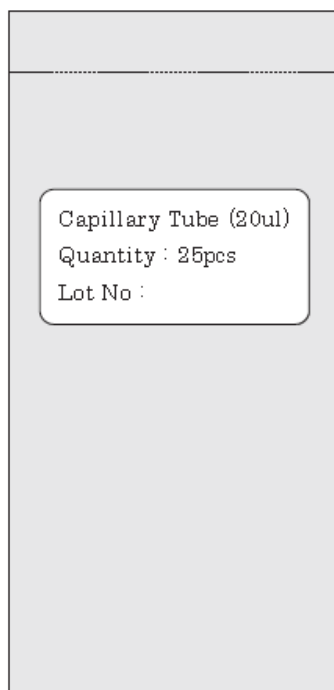


1.10 Capillary tube labels

1.10.1 AIM



1.10.2 Jiangsu Kehua



2. Instructions for use³

³ English version of the IFU was the one that was assessed by WHO. It is the responsibility of the manufacturer to ensure correct translation into other languages.

2.1 IFU for product codes 06FK30 and 06FK35.



REF 06FK30, 06FK35

Bioline™

HIV/Syphilis Duo

Antibodies to HIV-1/2 and *Treponema pallidum* Test

Test des anticorps du VIH-1/2 et du *Treponema pallidum*

Prueba para anticuerpos de HIV-1/2 y *Treponema pallidum*

Anticorpos para teste de HIV-1/2 e *Treponema pallidum*

INTENDED USE

The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test is a rapid, qualitative test for the detection of antibodies to all isotypes (IgG, IgM, IgA) specific to HIV-1 including subtype-O, HIV-2 and Syphilis (*Treponema pallidum*) in human serum, plasma or whole blood. The Bioline™ HIV/Syphilis Duo is intended only for professional use, and for *in vitro* diagnostic use. This test may not be suitable for diagnosis of early infection or blood donation screening. Reactive specimens should be confirmed by a supplemental assay such as ELISA or Western Blot for antibodies to HIV-1/HIV-2 and the treponemal test (e.g. TPPA, TPHA) and non-treponemal test (e.g. RPR and VDRL) for antibodies to *T. pallidum*.

INTRODUCTION

HIV (Human Immunodeficiency Virus) is recognized as the etiologic agent of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). The virus is transmitted by sexual contact, exposure to infected blood, certain body fluids or tissues, and from mother to fetus or child during the perinatal period. HIV-1 has been isolated from patients with AIDS and AIDS related complex, and from healthy persons with high potential risk of developing AIDS. Patients with HIV-2 are found primarily in parts of West Africa. Its course is marked by increasing levels of viral replication and the emergence of more virulent viral strains. HIV-1 and HIV-2 are similar in their morphology, cell tropism, host interaction and generic structure. Serological studies have determined that HIV-1 and HIV-2 have multiple common epitopes in core antigens but much less so in the envelope antigens. This clinical diagnosis of HIV may include the detection of antibodies to HIV-1/2 in human plasma or serum by immunoassay. The presence of HIV can be identified by detection of antibodies to HIV 1/2 in human serum, plasma and whole blood by immunoassay. This advanced assay utilizes recombinant antigens targeted against immunogenic proteins. The major immunoreactive antigens of these proteins are HIV-1 gp41, p24 and HIV-2 gp36.

The spirochetal bacillus *Treponema pallidum* (TP) is the causative agent of the venereal disease syphilis. The presence of TP can be identified by detection of antibodies to TP in human blood by immunoassay. This advanced assay utilizes recombinant antigens targeted against immunogenic TP membrane proteins.⁷

TEST PRINCIPLE

The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test is a solid phase immunochromatographic assay for the qualitative, simultaneous detection of antibodies to all isotypes (IgG, IgM, IgA) specific to HIV-1/2 and/or *Treponema pallidum* in human serum, plasma or whole blood. The Bioline™ HIV/Syphilis Duo contains a nitrocellulose membrane strip with two pre-coated test line regions. Test line region HIV is pre-coated with recombinant HIV-1 capture antigen (gp41), recombinant HIV-2 capture antigen (gp36) and recombinant HIV-sub O antigen; test line region SYP is pre-coated with recombinant *Treponema pallidum* antigens (17KDa). When specimen and assay diluent is added to

the specimen pad, it moves across the antigen-colloid gold conjugate pad. This mixture continues to migrate through the solid phase to the immobilized antigen on the membrane and forms a visible line. This antigen-antibody-antigen gold particle complex forms with high degree of sensitivity and specificity. If antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 are present in the specimen, the antibodies bind to the antigen-colloid gold and to the immobilized recombinant antigens, forming visible HIV and C lines in the window. If antibodies to syphilis are present in the specimen, the antibodies bind to the antigen-colloid gold and to the immobilized recombinant antigens, forming visible SYP and C lines in the window. If antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 and TP are undetectable, the antigen-colloid gold flows past the window and one control line appears in the window.

MATERIALS PROVIDED AND ACTIVE INGREDIENTS OF MAIN COMPONENTS

1. The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test kit contains the following items to perform the assay:

Catalog No.	06FK30	06FK35
Contents	1. 25 Test devices with desiccant in individual foil pouches 2. Assay diluent (1 x 4 ml/vial)  3. 1 Instructions for use	1. 25 Test devices with desiccant in individual foil pouches 2. Assay diluent (1 x 4 ml/vial)  3. 25 Capillary pipettes (20 µl), 25 Sterile lancets, 25 Alcohol swabs 4. 1 Instructions for use

2. Active ingredients of main components:

1 test strip includes:	Assay diluent includes:
- Gold conjugates: Recombinant HIV-1 antigen – gold colloid ($0.029 \pm 0.006 \mu\text{g}$), Recombinant HIV-2 antigen – gold colloid ($0.043 \pm 0.009 \mu\text{g}$), Recombinant Treponema pallidum antigen – gold colloid ($0.017 \pm 0.003 \mu\text{g}$), Chicken IgY– gold colloid ($0.038 \pm 0.008 \mu\text{g}$) - Test line HIV: Recombinant HIV-1 antigen (gp41) ($0.384 \pm 0.077 \mu\text{g}$), Recombinant HIV-2 antigen (gp36) ($0.640 \pm 0.128 \mu\text{g}$), Recombinant HIV – sub O antigen ($0.224 \pm 0.045 \mu\text{g}$) - Test line SYP: Recombinant Treponema pallidum antigen (17KDa) ($0.480 \pm 0.096 \mu\text{g}$) - Control line: Mouse monoclonal anti-chicken IgY ($0.640 \pm 0.128 \mu\text{g}$)	- 20 mM Tris-HCl buffer (100 mM) - Tricine (100 mM) - Casein (0.2 w/v%) - Proclin™ 300 (0.05 w/v%) - Sucrose (5 w/v%) - Sodium azide (0.01 w/v%)

- Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008:

Product identifier	Trade name	Bioline™ HIV/Syphilis Duo Assay diluent		
	Hazardous substance	Proclin™ 300 (5-chloro-2-methyl-4- isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1), CAS No. 55965-84-9)		
Classification		Skin sensitization Category 1	Signal Word	Warning
Hazard Pictogram			Hazard Statement	H317: May cause an allergic skin reaction
Precautionary statements				
Prevention	P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapours/spray P272: Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace P280: Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection			
Response	P302+P352: IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water P321: Specific treatment P333+P313: If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention P363: Wash contaminated clothing before reuse			
Disposal	P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulation			

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Micropipette, Protective gloves, Timer, Biohazard container

KIT STORAGE AND STABILITY

- The test kit should be stored at a temperature between 1 °C and 30 °C. Do not freeze the kit or its components. Assay diluent cap should be kept firmly sealed between each use.
- Assay diluent may be opened and resealed for each assay. It is stable until expiration date if kept at 1 - 30 °C.
- The test device is sensitive to both heat and humidity. Perform the test immediately after removing the test device from the foil pouch.

4. Do not use the test kit beyond its expiration date. The shelf life of the kit is as indicated on the outer package.
5. Do not use the test kit if the pouch is damaged or the seal is broken.

WARNINGS

1. The test devices are for *in vitro* diagnostic use only. Do not reuse the test device.
2. The instructions must be followed exactly to achieve accurate results. Any individual performing an assay with this product must be trained in its use and must be proficient.
3. Do not use the pipette by mouth, smoke, drink, eat, apply cosmetics, or handle contact lenses in areas where specimens or kit components are being handled.
4. Wear protective gloves while handling specimens and wash hands thoroughly afterwards.
5. Clean up spills thoroughly using an appropriate disinfectant.
6. Decontaminate and dispose of all specimens, reaction kits and potentially contaminated materials in a biohazard container as if they were infectious waste.
7. Do not mix or interchange different specimens.
8. Do not eat the desiccant from the foil pouch.
9. Avoid splashing or aerosol formation of specimen and assay diluent.
10. Do not mix or interchange components among different lots or those for other products.
11. Do not drink assay diluent.
12. Care should be taken to avoid contamination of the bottle nozzle when dropping assay diluent into the specimen well.
13. The assay diluent contains a proprietary antimicrobial agent, sodium azide, which presents no hazard to the user if normal laboratory safety precautions are followed. If contact with assay diluent to the eyes and/or skin, wash affected area with soap and water immediately. If irritation or signs of toxicity occur, seek medical attention.
14. The assay diluent contains sodium azide, which may react with lead or copper plumbing to form highly explosive metal azide compounds. When disposing of these reagents through plumbing fixtures, flush with a large volume of water to prevent azide build-up in drains.
15. Safety data sheet available for professional user on request.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

1. Whole blood

[Collection by venipuncture]

- Using venipuncture, draw whole blood into the collection tube (containing anticoagulants including heparin, EDTA and sodium citrate).
- If the blood specimen is not immediately tested, it must be refrigerated at 2 - 8 °C.
- If stored at 2 - 8 °C, the blood specimen must be tested within 3 days of refrigeration.
- Do not use a blood specimen stored for more than 3 days; it can cause a nonspecific reaction.
- Bring blood specimens to room temperature (15 - 30 °C) prior to use.

[Collection using a lancet]

- Clean the area to be lanced with an alcohol swab.
- Squeeze the fingertip then prick the lateral side of the finger with the sterile lancet provided. Wipe away the first blood drop. Then, safely dispose of the lancet immediately after.
- Immerse the open end of a new 20 µl capillary pipette in the next blood drop and release the pressure to draw blood into the capillary pipette up to the black line.

2. Plasma or serum

- If plasma or serum specimens are not tested immediately, they must be refrigerated at 2 - 8 °C. For storage period longer than 2 weeks, freezing (below -20 °C) is required. Bring plasma or serum specimens to room temperature (15 - 30 °C) prior to use.
- Plasma or serum specimens containing a precipitate may yield inconsistent test results. Such specimens must be clarified prior to assaying.

[Plasma]

- Using venipuncture, draw whole blood into the collection tube (containing anticoagulants including heparin, EDTA and sodium citrate) then centrifuge the tube to generate a plasma specimen.

[Serum]

- Using venipuncture, draw whole blood into the collection tube (NOT containing anticoagulants) then leave for 30 minutes to allow blood coagulation to occur. Centrifuge the tube to generate a serum specimen.

*Anticoagulants including heparin, EDTA and sodium citrate do not affect the test result. Use of other anticoagulants has not been validated. Their use may affect the test result.

TEST PROCEDURE (REFER TO FIGURE)

1. Allow all kit components and specimens to reach a temperature between 15 °C and 30 °C prior to testing.
2. Remove the test device from foil pouch and place it on a flat, dry surface. Label the test device with a patient identifier.
3. [Using a micropipette]
Dispense 10 µl of plasma or serum specimen or dispense 20 µl of whole blood specimen into the specimen well marked “S”.
Or,
[Using a capillary pipette]
Dispense 20 µl of drawn whole blood specimen into the specimen well marked “S”.
 **Caution:** Lightly touch the capillary pipette to the specimen pad while dispensing.
4. Dispense 3 drops (approximately 100 µl) of assay diluent into the specimen well marked “S”.
 **Caution:** Do not let bottle nozzle touch device in order to avoid cross-contamination. Hold bottle vertically while dispensing. If you do not hold the bottle vertically, it can lead to inaccurate results. Exactly, 3 drops should be added. Adding more than 3 drops may result in reddish color background or an invalid result.
5. As the test begins to work, you will see purple color move across the result window in the center of the test device.
6. Interpret test results 15 - 20 minutes after adding assay diluent. Do not read after 20 minutes.
 **Caution:** If the test result is not legible after 15 minutes due to high background color, read again later but within 20 minutes of adding the diluent. Reading outside of this time frame (before 15 min or after 20 min) may provide false results.

TEST INTERPRETATION (REFER TO FIGURE)

The characters “HIV”, “SYP” and “C” are printed on the test device. They correspond to the positions of the HIV, Syphilis and control lines in the test window.

- **Nonreactive result:**

The presence of only one purple colored line (C) within the result window indicates a nonreactive result.

- **Reactive result:**

 **Caution:** The presence of any test line, no matter how faint, the result is considered reactive.

- 1) HIV-1/2 reactive: The presence of both test line HIV and the control line (C) indicates a reactive result for anti-HIV-1/2.
- 2) Syphilis reactive: The presence of both test line SYP and the control line (C) indicates a reactive result for anti-*Treponema pallidum*.

- 3) HIV-1/2 and Syphilis reactive: The presence of test line HIV, test line SYP and the control line (C) indicates reactive result for both anti-HIV-1/2 and anti-*Treponema pallidum*.
- **Invalid result:**
Absence of the control line (C) and/or presence of a pink/purple smear in the result window indicate an invalid result. Instructions may not have been followed correctly or the test may have deteriorated. It is recommended that the specimen be retested using a new test device.

TEST LIMITATIONS

1. A reactive result with the Bioline™ HIV/Syphilis Duo test indicates presence of antibodies to *Treponema pallidum*. A reactive result alone is insufficient for diagnosis of Syphilis infection. Results must be interpreted along with other clinical information available to the physician.
2. A reactive result may indicate infection with HIV-1/2. Immunochromatographic testing alone cannot be used to diagnose AIDS. An AIDS diagnosis can only be made in a clinical setting if an individual meets the case definition for AIDS established by the Centers for Disease Control (CDC). Reactive specimens should be confirmed by a supplemental assay such as ELISA or Western Blot test.
3. A nonreactive result does not eliminate the possibility of infection with HIV-1/2 and/or *Treponema pallidum*. The specimen may contain low levels of antibodies that cannot be detected by Bioline™ HIV/Syphilis Duo. If a test result is nonreactive and clinical symptoms persist, additional testing using other clinical methods is recommended.
4. Some known HIV-infected persons taking antiretroviral medication have been shown to produce false negative results when tested by rapid diagnostic tests.^{9,10}
5. Where clinical presentation or other data would suggest an inconsistent test result then the individual should be tested by nucleic acid testing (NAT) technologies immediately and/or retested for antibodies to HIV after more than 21 days since the original testing.

INTERNAL QUALITY CONTROL

The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test device has test line HIV, test line SYP and the control line C on the surface of the device. The lines are not visible before applying a specimen. The control line is used for procedural control and shows that the diluent has been applied successfully and that the active ingredients of main components on the strip are functional, but is not a guarantee that the specimen has been properly applied and does not represent a reactive specimen control.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Performance Summary

Total	HIV	Syphilis
Diagnostic Sensitivity	99.80 %	90.00 %*
Clinical Sensitivity	99.91 %	99.67 %
Diagnostic Specificity	100.00 %	99.90 %
Clinical Specificity	99.67 %	99.72 %

*Diagnostic Sensitivity on HIV/Syphilis co-infected patient specimens was lower than on clinical specimens not co-infected.

- Diagnostic sensitivity
Clinical performance studies were performed by two external evaluation centres, the Institute of Tropical Medicine in Belgium and the German Red Cross in Germany.
- Anti-HIV-1 and anti-HIV-2 reactive specimens
400 anti-HIV-1 reactive specimens, among which 40 non-B subtype and 100 anti-HIV-2 reactive specimens were tested in the Institute of Tropical Medicine, Belgium. The Diagnostic Sensitivity for anti-HIV antibody detection, calculated on 500 reactive specimens, is 99.8%.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	HIV nonreactive	HIV reactive	Sensitivity (95 % CI)
Anti-HIV-1 reactive	1	259	
Anti-HIV-1 reactive non-B subtype	0	40	
Anti-HIV-1 and anti-TP reactive	0	100	
Anti-HIV-2 reactive	0	100	
Total	1	499	99.8 % (98.9 - 100 %)

- Anti-*Treponema pallidum* reactive specimens
150 anti-*Treponema pallidum* reactive specimens, among which 100 anti-HIV-1 reactive and 50 anti-HIV-1 nonreactive specimens were tested in the Institute of Tropical Medicine, Belgium. The Diagnostic Sensitivity for anti-*Treponema pallidum* antibody detection, calculated on 150 confirmed reactive specimens is 90.0%.

		Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
		Syphilis nonreactive	Syphilis reactive	Sensitivity (95 % CI)
Anti-HIV-1 reactive		13	87	
Anti-HIV-1 nonreactive		2	48	
Total		15	135	90.0 % (84.0 - 94.3 %)

2. Diagnostic specificity

In total 1,000 EDTA plasma and 500 whole blood specimens from blood donors were tested. The specimens originated from 2 collection sites in Germany; Frankfurt and Kassel.

		HIV		Syphilis	
		Nonreactive	Reactive	Nonreactive	Reactive
Blood donors	EDTA Plasma	1,000	0	1,000	0
	Whole blood	500	0	499	1
Specificity (95 % CI)		100 % (99.7 - 100 %)		99.9 % (99.6 - 100 %)	

3. Laboratories in Ghana, Mexico, Laos, Togo, Kenya, and Myanmar participated in the evaluation during 2012–2013. Each site characterized sera using *T. pallidum* particle agglutination assay or *T. pallidum* hemagglutination assay and HIV enzyme immunoassay, Western Blot, and/or HIV antibody rapid tests.

1) Laboratory Performance for Detection of Anti-HIV

Country	Year	n	True Reactive	False Reactive	False Nonreactive	True Nonreactive	Sensitivity Estimate (95 % CI)	Specificity Estimate (95 % CI)
Ghana	2012	400	250	0	0	150	100 % (98.54 - 100 %)	100 % (97.57 - 100 %)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100 % (98.20 - 100 %)	100 % (96.61 - 100 %)
Myanmar	2013	245	114	1	0	130	100 % (96.82 - 100 %)	99.24 % (95.82 - 99.98 %)
Kenya	2013	698	345	0	1	352	99.71 % (98.40 - 99.99 %)	100 % (98.96 - 100 %)
Mexico	2013	527	158	0	0	369	100 % (97.69 - 100 %)	100 % (99.01 - 100 %)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100 % (93.28 - 100 %)	97.09 % (91.72 - 99.40 %)
Total	-	2,336	1,123	4	1	1,208	99.91 % (99.51 - 100 %)	99.67 % (99.16 - 99.91 %)

2) Laboratory performance for Detection of Anti-*Treponema pallidum*

Country	Year	n	True Reactive	False Reactive	False Nonreactive	True Nonreactive	Sensitivity Estimate (95 % CI)	Specificity Estimate (95 % CI)
Ghana	2012	400	250	1	0	149	100 % (98.54 - 100 %)	99.33 % (96.34 - 99.98 %)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100 % (95.89 - 100 %)	99.35 % (96.41 - 99.98 %)
Myanmar	2013	200	74	1	1	124	98.67 % (92.79 - 99.97 %)	99.20 % (95.62 - 99.98 %)
Kenya	2013	698	85	0	0	613	100 % (95.75 - 100 %)	100 % (99.40 - 100 %)
Mexico	2013	414	106	1	1	306	99.07 % (94.90 - 99.98 %)	99.67 % (98.20 - 99.99 %)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100 % (54.07 - 100 %)	100 % (96.38 - 100 %)
Total	-	2,059	609	4	2	1,444	99.67 % (98.82 - 99.96 %)	99.72 % (99.29 - 99.92 %)

4. Sensitivity on seroconversion panels

30 commercially available HIV seroconversion panels were tested showing how early detection can be obtained with the Bioline™ HIV/Syphilis Duo test. 20 HIV Ab panels (pertaining 62 early seroconversion samples) were from the Institute of Tropical Medicine and 10 panels (pertaining 12 early seroconversion samples) were from the Paul-Ehrlich-Institute. The performance of the Bioline™ HIV/Syphilis Duo test on seroconversion panels is comparable to other CE marked Anti-HIV-1/2 screening and rapid tests.

5. Analytical specificity

• Cross reactivity

The following 16 potential cross-reacting pathogens had no effect on test results of Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anti-HBs	EBV	HIV (to SYP line)	Syphilis (to HIV line)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HAV	HTLV	Toxoplasma
Chlamydia	HBsAg	Influenza	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	HCV	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Interfering substances

The following 9 substances had no effect on test results of Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

: Pregnant women, High cholesterol (245 mg/dL), High bilirubin (1.4 mg/dL), Rheumatoid factor (28 IU/ml), Lipemic, Hemolyzed, Autoimmune, Alcoholic cirrhosis, Multiparous pregnancy

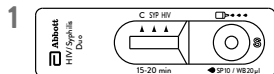
• Pharmaceutical substances

There was no significant interference with the following 25 drugs on Bioline™ HIV/Syphilis Duo. All drugs were tested at concentrations of 250 µg/ml.

Abacavir	Cholecalciferol	Folic acid	L-ascorbic acid	Pantoprazole
Acetaminophen	Cyclobenzaprine	Hydrochlorothiazide	Magnesium sulfate	Pyrazinamide
Acetylsalicylic acid	Darunavir	Ibuprofen	Metformin	Rifampicin
Amoxicillin	Diclofenac	Iron Chloride	Naproxen	Ritonavir
Aspirin	Ergocalciferol	Isoniazid	Nevirapine	Salicylic acid

6. Reproducibility of the Bioline™ HIV/Syphilis Duo has been demonstrated by within-run, between-run and batch-to-batch studies using in-house reference panels. All values were identical to reference panel acceptance criteria.

PREPARATION



Open the foil pouch and look for the following:

1. Test device
2. Desiccant

Then, label the device with the patient identifier.

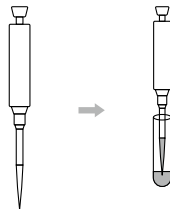
● SP10 / WB20µl : Serum 10µl or Plasma 10µl or Whole blood 20 µl

□▶●●● : Assay diluent 3 drops

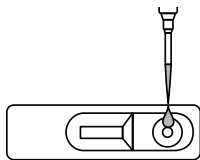
TEST PROCEDURE

I. Blood (by venipuncture), Plasma or Serum specimen

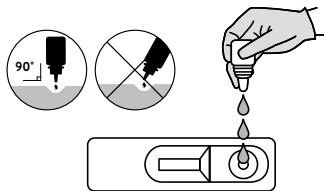
- 1 Using a micropipette draw plasma or serum: **10 µl** specimen
or
whole blood: **20 µl** specimen.



- 2** Dispense
10 μ l of plasma or serum specimen
or
20 μ l of whole blood specimen
into the specimen well marked “S”.



- 3** Dispense **3 drops** (approximately 100 μ l) of
assay diluent into the specimen well marked “S”.
Hold bottle vertically while dispensing. Do not let
bottle nozzle touch device in order to avoid cross-
contamination.

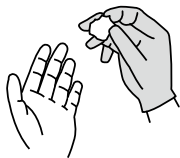


- 4** Interpret test results 15 - 20 minutes after adding
assay diluent. Reading outside of this time frame
(before 15 min or after 20 min) may provide false
results.

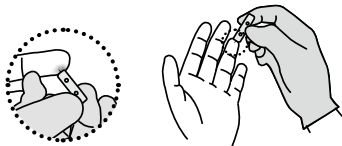


II. Blood specimen (with a lancet)

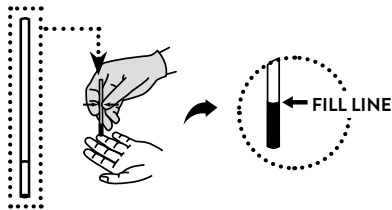
- 1 Clean the area to be lanced with an alcohol swab.



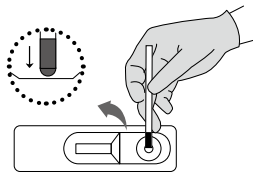
- 2 Squeeze the fingertip then prick the lateral side of the finger with the sterile lancet provided. Wipe away the first blood drop. Then, safely dispose of the lancet immediately after.



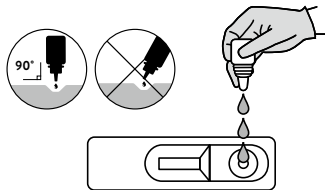
- 3 Immerse the open end of a new **20 µl** capillary pipette in the next blood drop and release the pressure to draw blood into the capillary pipette up to the black line.



- 4** Dispense **20 μ l** of drawn whole blood specimen in the specimen well marked “S”. Lightly touch the capillary pipette to the specimen pad while dispensing.



- 5** Dispense **3 drops** (approximately 100 μ l) of assay diluent into the specimen well marked “S”. Hold bottle vertically while dispensing. Do not let bottle nozzle touch device in order to avoid cross-contamination.



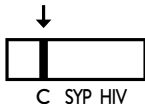
- 6** Interpret test results 15 - 20 minutes after adding assay diluent. Reading outside of this time frame (before 15 min or after 20 min) may provide false results.



INTERPRETATION

Nonreactive

The presence of only one purple colored line (C) within the result window indicates a nonreactive result.

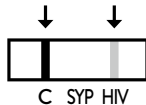
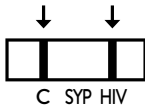


Reactive

 **Caution:** The presence of any test line, no matter how faint, the result is considered reactive.

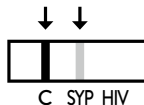
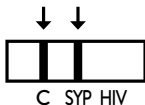
HIV-1/2 Reactive

Presence of both “C” and “HIV” lines



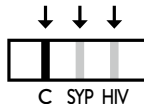
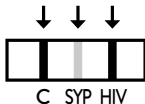
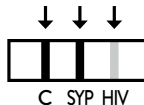
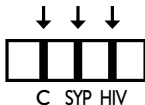
Syphilis Reactive

Presence of both “C” and “SYP” lines



HIV-1/2 and Syphilis Reactive

Presence of “C”, “HIV” and “SYP” lines

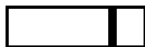


Invalid

Absence of the control line (C) and/or presence of a pink/purple smear in the result window indicate an invalid result. Instructions may not have been followed correctly or the test may have deteriorated. It is recommended that the specimen be retested using a new test device.



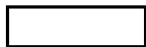
C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Product. Disclaimer:

While every precaution has been taken to ensure the diagnostic ability and accuracy of this product, the product is used outside of the control of the manufacturer and distributor and test results may accordingly be affected by environmental factors and/or user error. The subject of the diagnosis should consult a doctor for further confirmation of the test result.

Warning:

The manufacturers and distributors of this product shall not be liable for any direct, indirect, or consequential losses, liability, claims, costs or damages arising from or related to an incorrect reactive or non-reactive diagnosis using this product.

APPLICATION

Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo est un test qualitatif rapide de détection des anticorps pour tous les isotypes (IgG, IgM, IgA) spécifiques au VIH-1, y compris le sous-type O, au VIH-2 et à la syphilis (*Treponema pallidum*) dans le sérum, le plasma ou le sang total humains. Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo est réservé à un usage professionnel et un usage diagnostique *in vitro*. Ce test peut ne pas être adapté pour le diagnostic d'une infection précoce ou pour un dépistage en vue d'un don de sang. Les échantillons réactifs doivent être confirmés par un test supplémentaire, de type ELISA ou Western Blot pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et le test tréponémique (p. ex. TPPA, TPHA), ainsi que le test non tréponémique (p. ex. RPR et VDRL) pour les anticorps anti-*T. pallidum*.

INTRODUCTION

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est reconnu comme l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Il se transmet par contact sexuel, par exposition à du sang contaminé, par certains fluides ou tissus corporels, et par transmission mère-fœtus ou mère-enfant durant la période périnatale. Le VIH-1 a été isolé chez des patients atteints du SIDA ou du complexe lié au SIDA et chez des sujets sains présentant un risque élevé de développer le SIDA. Les patients porteurs du VIH-2 sont essentiellement originaires d'Afrique occidentale. L'évolution de l'infection est caractérisée par la progression du taux de réplication virale et l'émergence de souches plus virulentes. Le VIH-1 et le VIH-2 sont similaires du point de vue de la morphologie, du tropisme cellulaire, de l'interaction avec l'hôte et de la structure générique. Des études sérologiques ont déterminé que le VIH-1 et le VIH-2 ont plusieurs épitopes en commun dans les antigènes du noyau mais beaucoup moins dans les antigènes de l'enveloppe. Ce diagnostic clinique du VIH peut inclure la détection des anticorps anti-VIH-1/2 dans le plasma ou le sérum humain par immunodosage. La présence du VIH peut être identifiée par la détection d'anticorps anti-VIH-1/2 dans le sérum, le plasma et le sang total humains par immunodosage. Ce test avancé fait appel à des antigènes recombinants dirigés contre les protéines immunogènes. Les principaux antigènes immunoréactifs de ces protéines sont les protéines gp41 et p24 du VIH-1 et la protéine gp36 du VIH-2.

Le bacille spirochète *Treponema pallidum* (TP) est l'agent responsable de la syphilis, une maladie sexuellement transmissible. La présence de TP peut être identifiée par la détection des anticorps anti-TP dans le sang humain par immunodosage. Ce test avancé fait appel à des antigènes recombinants dirigés contre les protéines de la membrane de TP immunogènes.⁷

PRINCIPE DU TEST

Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo est un dosage immunochromatographique en phase solide permettant la détection qualitative simultanée des anticorps pour tous les isotypes (IgG, IgM, IgA) spécifiques au VIH-1/2 et/ou à *Treponema pallidum* dans le sérum, le plasma ou le sang total humains. Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo contient une bandelette de membrane de nitrocellulose recouverte de deux lignes de test. La région de la ligne de test HIV est recouverte d'antigène de capture du VIH-1 recombinant (gp41), d'antigène de capture

du VIH-2 recombinant (gp36) et d'antigène du VIH du sous-type O recombinant ; la région de la ligne de test SYP est recouverte d'antigènes de *Treponema pallidum* (17KDa) recombinants. Quand un échantillon et du diluant sont ajoutés au tampon d'échantillon, ils traversent le conjugué antigène-or colloïdal. Ce mélange continue à migrer via la phase solide jusqu'à l'antigène immobilisé sur la membrane et forme une ligne visible. Ce complexe antigène-anticorps-particule d'antigène-or se forme avec un degré élevé de sensibilité et de spécificité. Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou VIH-2 sont présents dans l'échantillon, ils se lient au complexe antigène-or colloïdal et aux antigènes recombinants immobilisés, formant des lignes HIV et C visibles dans la fenêtre. Si des anticorps de la syphilis sont présents dans l'échantillon, ils se lient au complexe antigène-or colloïdal et aux antigènes recombinants immobilisés, formant des lignes SYP et C visibles dans la fenêtre. Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou VIH-2 et anti-TP sont indétectables, le complexe antigène-or colloïdal traverse la fenêtre et une ligne de contrôle apparaît dans la fenêtre.

MATÉRIEL FOURNI ET PRINCIPES ACTIFS DES PRINCIPAUX COMPOSANTS

1. Le kit de test Bioline™ HIV/Syphilis Duo contient les éléments suivants pour la réalisation du test :

Numéro catalogue	06FK30	06FK35
Contenu	1. 25 dispositifs de test avec agent déshydratant dans des emballages en aluminium individuels 2. Diluant pour le test (1 x 4 ml/flacon)  3. 1 mode d'emploi	1. 25 dispositifs de test avec agent déshydratant dans des emballages en aluminium individuels 2. Diluant pour le test (1 x 4 ml/flacon)  3. 25 pipettes capillaires (20 µl), 25 lancettes stériles, 25 compresses d'alcool 4. 1 mode d'emploi

2. Principes actifs des principaux composants :

1 bandelette de test comprend :	Le diluant du dosage contient:
- Conjugués à l'or : Antigène du VIH-1 recombinant – or colloïdal (0,029±0,006 µg), antigène du VIH-2 recombinant – or colloïdal (0,043±0,009 µg), antigène du <i>Treponema pallidum</i> recombinant – or colloïdal (0,017±0,003 µg), anticorps IgY de poulet – or colloïdal (0,038±0,008 µg) - Ligne de test HIV : Antigène du VIH-1 recombinant (gp41) (0,384±0,077 µg), antigène du VIH-2 recombinant (gp36) (0,640±0,128 µg), antigène du VIH, groupe O, recombinant (0,224±0,045 µg) - Ligne de test SYP : Antigène du <i>Treponema pallidum</i> recombinant (17KDa) (0,480±0,096 µg) - Ligne de contrôle : Anticorps monoclonal de souris anti-IgY de poulet (0,640±0,128 µg)	- Tampon Tris-HCl de 20 mM (100 mM) - Tricine (100 mM) - Caséine (0,2 p/v%) - Proclin™ 300 (0,05 p/v%) - Saccharose (5 p/v%) - Azide de sodium (0,01 p/v%)

- Classification conformément au règlement (CE) N° 1272/2008 :

Identification du produit	Nom commercial	Diluant du dosage Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Substance dangereuse	Proclin™ 300 (5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [Numéro CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [Numéro CE 220-239-6] (3:1), Numéro CAS 55965-84-9)		
Classification		Sensibilisation cutanée ; catégorie 1	Mention d'avertissement	Avertissement
Pictogramme de danger			Mention de danger	H317: Peut provoquer une allergie cutanée
Conseils de prudence				
Prévention	P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols			
	P272 : Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail			
	P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage			
Intervention	P302+P352 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon			
	P321 : Traitement spécifique			
	P333+P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin			
	P363 : Laver les vêtements contaminés avant réutilisation			
Élimination	P501 : Éliminer le contenu/récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales ou internationales			

MATÉRIEL NÉCESSAIRE MAIS NON FOURNI

- Micropipette, gants de protection, minuterie, conteneur pour déchets présentant un danger biologique

STOCKAGE ET STABILITÉ DU KIT

- Le kit de test doit être conservé à une température comprise entre 1 et 30 °C. Ne pas congeler le kit ni les composants. Le capuchon du diluant du test doit rester bien fermé entre deux utilisations.
- Le diluant du test peut être ouvert, puis refermé pour chaque dosage. Il reste stable jusqu'à la date de péremption s'il est conservé à des températures comprises entre 1 et 30 °C.
- La cassette-test est sensible à la chaleur et à l'humidité. Procéder au test immédiatement après avoir retiré la cassette-test de son

emballage en aluminium.

4. Ne pas utiliser la cassette-test ni le diluant du dosage au-delà de la date de péremption. La durée de conservation du kit est indiquée sur l'emballage externe.
5. Ne pas utiliser le kit de test si l'emballage individuel est endommagé ou si la fermeture hermétique a cédé.

MISES EN GARDE

1. Les cassettes-tests sont réservées exclusivement à un usage diagnostique *in vitro*. Ne pas réutiliser la cassette-test.
2. Suivre scrupuleusement les instructions pour garantir l'exactitude des résultats. Toute personne voulant réaliser ce test doit être formée à son utilisation et compétente.
3. Ne pas mettre la pipette à la bouche, et ne pas manger, fumer, boire, se maquiller ou toucher des lentilles de contact dans les zones où les échantillons ou les composants du kit sont manipulés.
4. Porter des gants de protection lors de la manipulation des échantillons puis bien se laver les mains.
5. Nettoyer minutieusement tout déversement à l'aide d'un désinfectant approprié.
6. Décontaminer et mettre au rebut tous les échantillons, kits de réaction et matériaux potentiellement contaminés dans un conteneur pour déchets dangereux.
7. Ne pas mélanger ou échanger différents échantillons.
8. Ne pas ingérer l'agent déshydratant contenu dans l'emballage en aluminium.
9. Éviter les éclaboussures ou la formation d'aérosol des échantillons et du diluant.
10. Ne pas mélanger ni échanger des composants provenant de lots différents ou destinés à d'autres produits.
11. Ne pas ingérer le diluant du dosage.
12. Faire preuve de vigilance pour éviter la contamination de l'embout du flacon en faisant tomber les gouttes de diluant du test dans le puits d'échantillon.
13. Le diluant du dosage contient un agent antimicrobien exclusif, de l'azide de sodium, qui ne présente pas de danger pour l'utilisateur si les précautions habituelles du laboratoire sont respectées. Si le diluant du dosage entre en contact avec les yeux ou la peau, rincer immédiatement la zone concernée à l'eau savonneuse. En cas d'irritation ou de signes de toxicité, consulter un médecin.
14. Le diluant du dosage contient de l'azide de sodium, susceptible de réagir avec la tuyauterie en cuivre et en plomb pour former des composés d'azides métalliques hautement explosifs. Lors de l'élimination de ces réactifs par l'installation de la plomberie, rincer abondamment avec de l'eau afin d'empêcher l'accumulation d'azide dans les canalisations.
15. Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour un usage professionnel.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

1. Sang total

[Prélèvement par ponction veineuse]

- Prélever du sang total dans le tube de prélèvement (contenant des anticoagulants, notamment de l'héparine, de l'EDTA et du citrate de sodium) par ponction veineuse.
- Si l'échantillon de sang n'est pas immédiatement testé, il doit être réfrigéré à une température comprise entre 2 et 8 °C.
- Si l'échantillon est conservé entre 2 et 8 °C, il doit être testé dans les 3 jours suivant la réfrigération.
- Ne pas utiliser d'échantillon de sang stocké depuis plus de 3 jours pour éviter une réaction non spécifique.
- Amener les échantillons de sang à température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant utilisation.

[Prélèvement à l'aide d'une lancette]

- Nettoyer la zone de prélèvement avec une compresse d'alcool.
- Appuyer sur le bout du doigt du patient et piquer le côté latéral du doigt avec la lancette stérile fournie. Essuyer la première goutte de sang. Immédiatement après, jeter la lancette conformément aux règles de sécurité.
- Immerger l'extrémité ouverte d'une pipette capillaire neuve de 20 µl dans la prochaine goutte de sang, puis relâcher la pression pour aspirer le sang dans la pipette capillaire jusqu'au trait noir.

2. Plasma ou sérum

- Si les échantillons de plasma ou de sérum ne sont pas testés immédiatement, ils doivent être réfrigérés à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si la période de stockage doit excéder 2 semaines, les échantillons doivent être congelés (en dessous de -20 °C). Amener les échantillons de plasma ou de sérum à température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant utilisation.
- Les échantillons de plasma ou de sérum contenant un précipité peuvent générer des résultats de test incohérents. Ils doivent donc être clarifiés avant réalisation du test.

[Plasma]

- Prélever du sang total dans le tube de prélèvement (contenant des anticoagulants, notamment de l'héparine, de l'EDTA ou du citrate de sodium) par ponction veineuse, puis centrifuger le tube pour obtenir un échantillon de plasma.

[Sérum]

- Prélever du sang total dans le tube de prélèvement (SANS anticoagulant) par ponction veineuse, puis laisser le sang coaguler pendant 30 minutes. Centrifuger le tube pour obtenir un échantillon de sérum.

*Les anticoagulants, notamment l'héparine, l'EDTA et le citrate de sodium, n'ont aucune incidence sur le résultat du test. L'utilisation d'autres anticoagulants n'a pas été validée. Il est possible qu'elle ait une incidence sur le résultat du test.

RÉALISATION DU TEST (VOIR L'ILLUSTRATION)

1. Laisser tous les composants du kit et les échantillons atteindre une température comprise entre 15 et 30 °C avant de procéder au test.
2. Sortir le dispositif de test de l'emballage en aluminium et le placer sur une surface plane et sèche. Apposer une étiquette indiquant l'identifiant du patient sur le dispositif de test.
3. [Avec une micropipette]
Déposer 10 µl d'échantillon de plasma ou de sérum ou déposer 20 µl d'échantillon de sang total dans le puits d'échantillon marqué « S ».
Ou,
[Avec une pipette capillaire]
Déposer 20 µl d'échantillon de sang total prélevé dans le puits d'échantillon marqué « S ».
 **Attention** : appuyer légèrement la pipette capillaire sur le tampon d'échantillon au moment de déposer l'échantillon.
4. Déposer 3 gouttes (environ 100 µl) de diluant dans le puits d'échantillon marqué « S ».
 **Attention** : ne pas mettre le col du flacon en contact avec le dispositif afin d'éviter toute contamination croisée. Tenir le flacon à la verticale au moment de déposer le diluant. Si le flacon n'est pas maintenu à la verticale, les résultats obtenus risquent d'être inexacts. Il faut ajouter très exactement 3 gouttes. L'ajout de plus de 3 gouttes peut donner un fond rougeâtre ou provoquer un résultat non valide.
5. Une bande de couleur violette traverse la fenêtre de résultat, au centre du dispositif de test, au fur et à mesure du déroulement du test.
6. Interpréter les résultats du test 15 à 20 minutes après l'ajout du diluant. Ne pas attendre plus de 20 minutes pour lire les résultats.
 **Attention** : si le résultat du test n'est pas lisible au bout de 15 minutes en raison d'un bruit de fond élevé, retenter la lecture ultérieurement, mais pas plus de 20 minutes après l'ajout du diluant. Toute lecture en dehors de cette période (avant 15 minutes ou après 20 minutes) peut donner lieu à des résultats erronés.

INTERPRÉTATION DU TEST (VOIR L'ILLUSTRATION)

Les lettres « HIV », « SYP » et « C » sont imprimées sur le dispositif de test. Elles correspondent aux positions des lignes du VIH, de la syphilis et de contrôle dans la fenêtre de test.

- **Résultat négatif :**

La présence d'une bande de couleur violette uniquement au niveau de la ligne de contrôle (C) indique un résultat négatif.

- **Résultat réactif :**



Attention : si la ligne de test est présente, même très pâle, le résultat est considéré comme réactif.

- 1) Réactif au VIH-1/2 : la présence de deux lignes, la ligne de test HIV et la ligne de contrôle (C), indique un résultat réactif pour le VIH-1/2.
- 2) Réactif à la syphilis : la présence de deux lignes, la ligne de test SYP et la ligne de contrôle (C), indique un résultat réactif pour *Treponema pallidum*.
- 3) Réactif au VIH-1/2 et à la syphilis : la présence de la ligne de test HIV, de la ligne de test SYP et de la ligne de contrôle (C) indique un résultat réactif pour le VIH-1/2 et *Treponema pallidum*.

- **Résultat non valide :**

L'absence de ligne de contrôle (C) et/ou la présence d'une tache rose/violette dans la fenêtre de résultat indique un résultat non valide. Il se peut que les instructions n'aient pas été suivies correctement ou que le test se soit détérioré. Il est recommandé d'analyser à nouveau l'échantillon à l'aide d'un nouveau dispositif de test.

LIMITES DU TEST

1. Un résultat réactif avec le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo indique la présence d'anticorps anti-*Treponema pallidum*. Un résultat réactif seul est insuffisant pour diagnostiquer la syphilis. Les résultats doivent être interprétés en association avec les autres informations cliniques dont le médecin dispose.
2. Un résultat réactif peut indiquer une infection par le VIH-1/2. Un test immunochromatographique ne suffit pas à lui seul pour diagnostiquer le SIDA. Le diagnostic du SIDA peut être réalisé uniquement dans un cadre clinique si le cas répond à la définition du SIDA établie par le Centre de contrôle des maladies. Les échantillons réactifs doivent être confirmés par un test supplémentaire, de type ELISA ou Western Blot.
3. Un résultat négatif n'exclut pas l'éventualité d'une infection par le VIH-1/2 et/ou *Treponema pallidum*. L'échantillon peut contenir de faibles taux d'anticorps que le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo ne peut pas détecter. Si le résultat de test est non réactif et que les symptômes cliniques persistent, des tests supplémentaires à l'aide d'autres méthodes cliniques sont recommandés.
4. Il est arrivé que certaines personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral aient obtenu de faux résultats négatifs à un test de diagnostic rapide.^{9,10}

5. Si la présentation clinique ou d'autres données suggèrent des résultats de test incohérents, la personne doit faire immédiatement l'objet d'un test d'amplification des acides nucléiques (TAN) et/ou être retestée pour les anticorps anti-VIH plus de 21 jours après le premier test.

CONTRÔLE QUALITÉ INTERNE

Le dispositif de test Bioline™ HIV/Syphilis Duo comporte une ligne de test HIV, une ligne de test SYP et une ligne de contrôle C sur la surface du dispositif. Les lignes ne sont pas visibles tant que l'échantillon n'a pas été déposé. La ligne de contrôle sert à vérifier le bon fonctionnement du test et indique uniquement que le diluant a été appliqué avec succès et que les ingrédients actifs des principaux composants de la bandelette sont fonctionnels. Elle ne garantit pas que l'échantillon a été correctement appliqué et ne correspond en aucun cas à un contrôle d'échantillon réactif.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES

Synthèse des performances

	VIH	Syphilis
Sensibilité diagnostique	99,80 %	90,00 %*
Sensibilité clinique	99,91 %	99,67 %
Spécificité diagnostique	100,00 %	99,90 %
Spécificité clinique	99,67 %	99,72 %

*La sensibilité diagnostique pour des échantillons de patients co-infectés par le VIH/la syphilis était inférieure à celle obtenue pour des échantillons cliniques non co-infectés.

1. Sensibilité diagnostique
Des études de performances cliniques ont été réalisées par deux centres d'évaluation externes, l'Institut de médecine tropicale en Belgique et la Croix-Rouge allemande en Allemagne.
- 1) Échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2
400 échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-1, parmi lesquels 40 échantillons réactifs pour les groupes autres que le groupe B et 100 échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-2, ont été testés à l'Institut de médecine tropicale, en Belgique. La sensibilité diagnostique de la détection des anticorps anti-VIH, calculée sur 500 échantillons positifs, est de 99,8 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Non-réactif pour le VIH	Réactif pour le VIH	Sensibilité (IC à 95 %)
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1	1	259	
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1, autres que le groupe B	0	40	
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-TP	0	100	
Réactif pour les anticorps anti-VIH-2	0	100	
Total	1	499	99,8 % (98,9 - 100 %)

2) Échantillons réactifs pour les anticorps anti-*Treponema pallidum*

150 échantillons réactifs pour les anticorps anti-*Treponema pallidum*, parmi lesquels 100 échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-1 et 50 échantillons non-réactifs pour les anticorps anti-VIH-1, ont été testés à l'Institut de médecine tropicale, en Belgique. La sensibilité diagnostique de la détection des anticorps anti-*Treponema pallidum*, calculée sur 150 échantillons confirmés positifs, est de 90,0 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Non-réactif pour la syphilis	Réactif pour la syphilis	Sensibilité (IC à 95 %)
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1	13	87	
Non-réactif pour les anticorps anti-VIH-1	2	48	
Total	15	135	90,0 % (84 - 94,3 %)

2. Spécificité diagnostique

Au total, 1 000 échantillons de plasma EDTA et 500 échantillons de sang total de donneurs de sang ont été testés. Les échantillons provenaient de 2 sites de prélèvement en Allemagne, à Francfort et à Cassel.

		HIV		Syphilis	
		Non-réactif	Réactif	Non-réactif	Réactif
Donneurs de sang	Plasma EDTA	1 000	0	1 000	0
	Sang total	500	0	499	1
Sensibilité (IC à 95 %)		100 % (99,7 - 100 %)		99,9 % (99,6 - 100 %)	

3. Des laboratoires au Ghana, au Mexique, au Laos, au Togo, au Kenya, et en Birmanie ont participé à l'évaluation en 2012 et 2013. Chaque site a caractérisé les sérums à l'aide du test d'agglutination de la particule *T. pallidum* ou test d'hémagglutination *T. pallidum* et de l'immunodosage enzymatique pour le VIH, du test Western Blot, et/ou des tests rapides des anticorps anti-VIH.

1) Performance des laboratoires dans la détection des anticorps anti-VIH

Pays	Année	n	Vrais réactif	Faux réactif	Faux négatif	Vrais négatif	Estimation de la sensibilité (IC à 95 %)	Estimation de la spécificité (IC à 95 %)
Ghana	2012	400	250	0	0	150	100 % (98,54 - 100 %)	100 % (97,57 - 100 %)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100 % (98,20 - 100 %)	100 % (96,61 - 100 %)
Birmanie	2013	245	114	1	0	130	100 % (96,82 - 100 %)	99,24 % (95,82 - 99,98 %)
Kenya	2013	698	345	0	1	352	99,71 % (98,40 - 99,99 %)	100 % (98,96 - 100 %)
Mexique	2013	527	158	0	0	369	100 % (97,69 - 100 %)	100 % (99,01 - 100 %)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100 % (93,28 - 100 %)	97,09 % (91,72 - 99,40 %)
Total	-	2 336	1 123	4	1	1 208	99,91 % (99,51 - 100 %)	99,67 % (99,16 - 99,91 %)

2) Performance des laboratoires dans la détection des anticorps anti-*Treponema pallidum*

Pays	Année	n	Vrais réactif	Faux réactif	Faux négatif	Vrais négatif	Estimation de la sensibilité (IC à 95 %)	Estimation de la spécificité (IC à 95 %)
Ghana	2012	400	250	1	0	149	100 % (98,54 - 100 %)	99,33 % (96,34 - 99,98 %)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100 % (95,89 - 100 %)	99,35 % (96,41 - 99,98 %)
Birmanie	2013	200	74	1	1	124	98,67 % (92,79 - 99,97 %)	99,20 % (95,62 - 99,98 %)
Kenya	2013	698	85	0	0	613	100 % (95,75 - 100 %)	100 % (99,40 - 100 %)
Mexique	2013	414	106	1	1	306	99,07 % (94,90 - 99,98 %)	99,67 % (98,20 - 99,99 %)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100 % (54,07 - 100 %)	100 % (96,38 - 100 %)
Total	-	2 059	609	4	2	1 444	99,67 % (98,82 - 99,96 %)	99,72 % (99,29 - 99,92 %)

4. Sensibilité dans les panels de séroconversion

30 panels de séroconversion au VIH disponibles dans le commerce ont été testés, montrant que le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo permet une détection précoce. 20 panels présentant des anticorps anti-VIH (contenant 62 échantillons de séroconversion précoce) provenaient de l'Institut de médecine tropicale et 10 panels (contenant 12 échantillons de séroconversion précoce) provenaient de l'Institut Paul-Ehrlich. Les performances du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo sur les panels de séroconversion sont comparables à celles d'autres tests rapides et tests de dépistage d'anticorps anti-VIH-1/2 avec marquage CE.

5. Spécificité analytique

• Réactivité croisée

Les 16 agents pathogènes suivants susceptibles de provoquer une réactivité croisée n'ont eu aucun effet sur les résultats du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anticorps Anti-HBs	EBV	VIH (jusqu'à la ligne SYP)	Syphilis (jusqu'à la ligne HIV)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HAV	HTLV	Toxoplasma
Chlamydia	HBsAg	Influenza	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	HCV	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Substances interférentes

Les 9 substances suivantes n'ont eu aucun effet sur les résultats du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo :

grossesse, taux de cholestérol élevé (245 mg/dl), taux de bilirubine élevé (1,4 mg/dl), facteur rhumatoïde (28 UI/ml), échantillons lipémiques, hémolysés, autoimmuns, cirrhose alcoolique, grossesse multipare

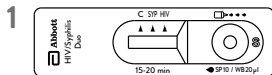
• Substances pharmaceutiques

Aucune interférence notable n'a été observée avec les 25 médicaments suivants lors de la réalisation du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Tous les médicaments ont été testés à des concentrations de 250 µg/ml.

Abacavir	Cholécalciférol	Acide folique	Acide L-ascorbique	Pantoprazole
Paracétamol	Cyclobenzaprine	Hydrochlorothiazide	Sulfate de magnésium	Pyrazinamide
Acide acétylsalicylique	Darunavir	Ibuprofène	Metformine	Rifampicine
Amoxicilline	Diclofénac	Chlorure ferrique	Naproxène	Ritonavir
Aspirine	Ergocalciférol	Isoniazide	Névrapine	Acide salicylique

6. La reproductibilité des résultats du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo a été démontrée par des études intra-cycle, inter-cycles et comparatives de lots à l'aide de panels internes de référence. Toutes les valeurs étaient identiques aux critères d'acceptation des panels de référence.

PRÉPARATION



Ouvrir l'emballage en aluminium et repérer les éléments suivants :

1. Dispositif de test
2. Agent déshydratant

Étiqueter ensuite le dispositif avec l'identifiant patient.

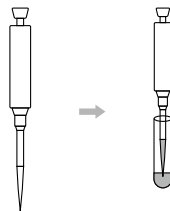
● SP10 / WB20µl : 10 µl d'échantillon de plasma ou de sérum ou 20 µl d'échantillon de sang total

□▶●●● : Diluant de dosage 3 gouttes

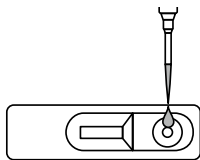
RÉALISATION DU TEST

I. Échantillon de sang, de plasma ou de sérum (par ponction veineuse)

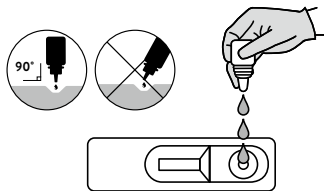
- 1** À l'aide d'une micropipette, prélever du plasma ou du sérum : échantillon de **10 µl**
ou
du sang total : échantillon de **20 µl**.



- 2** Déposer
10 μ l d'échantillon de plasma ou de sérum
ou
20 μ l d'échantillon de sang total
dans le puits d'échantillon marqué « S ».



- 3** Déposer **3 gouttes** (environ 100 μ l) de diluant dans le puits d'échantillon marqué « S ». Tenir le flacon à la verticale au moment de déposer le diluant. Ne pas mettre le col du flacon en contact avec le dispositif afin d'éviter toute contamination croisée.

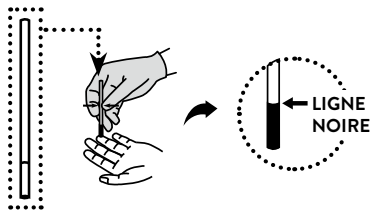
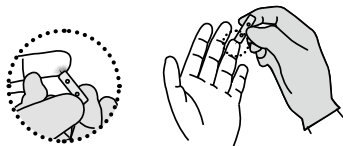
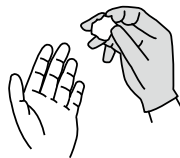


- 4** Interpréter les résultats du test 15 à 20 minutes après l'ajout du diluant. Toute lecture en dehors de cette période (avant 15 minutes ou après 20 minutes) peut donner lieu à des résultats erronés.

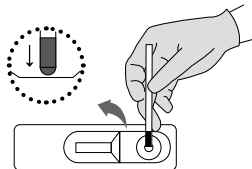


II. Échantillon de sang (avec une lancette)

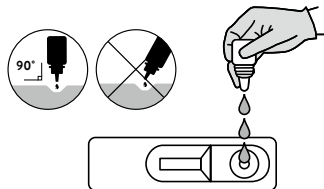
- 1** Nettoyer la zone de prélèvement avec une compresse d'alcool.
- 2** Appuyer sur le bout du doigt du patient et piquer le côté latéral du doigt avec la lancette stérile fournie. Essuyer la première goutte de sang. Immédiatement après, jeter la lancette conformément aux règles de sécurité.
- 3** Immerger l'extrémité ouverte d'une pipette capillaire neuve de **20 µl** dans la prochaine goutte de sang, puis relâcher la pression pour aspirer le sang dans la pipette capillaire jusqu'au trait noir.



- 4** Déposer **20 µl** d'échantillon de sang total prélevé dans le puits d'échantillon marqué « S ». Appuyer légèrement la pipette capillaire sur le tampon d'échantillon au moment de déposer l'échantillon.



- 5** Déposer **3 gouttes** (environ 100 µl) de diluant dans le puits d'échantillon marqué « S ». Tenir le flacon à la verticale au moment de déposer. Ne pas mettre le col du flacon en contact avec le dispositif afin d'éviter toute contamination croisée.



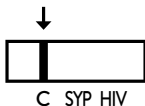
- 6** Interpréter les résultats du test 15 à 20 minutes après l'ajout du diluant. Toute lecture en dehors de cette période (avant 15 minutes ou après 20 minutes) peut donner lieu à des résultats erronés.



INTERPRÉTATION

Négatif

La présence d'une bande de couleur violette uniquement au niveau de la ligne de contrôle (C) indique un résultat négatif.

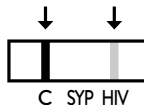
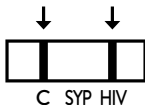


Réactif

⚠ Attention : si la ligne de test est présente, même très pâle, le résultat est considéré comme réactif.

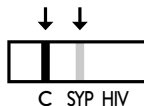
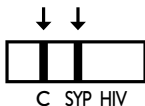
Réactif au VIH-1/2

Présence des lignes « C » et « HIV »



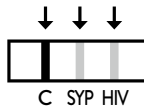
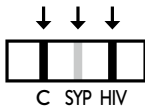
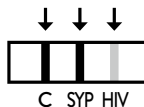
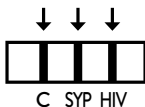
Réactif à la Syphilis

Présence des lignes « C » et « SYP »



Réactif au VIH-1/2 et à la Syphilis

Présence des lignes « C », « HIV » et « SYP »



Non valide

L'absence de ligne de contrôle (C) et/ou la présence d'une tache rose/violette dans la fenêtre de résultat indique un résultat non valide. Il se peut que les instructions n'aient pas été suivies correctement ou que le test se soit détérioré. Il est recommandé d'analyser à nouveau l'échantillon à l'aide d'un nouveau dispositif de test.



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Clause de non-responsabilité :

Bien que toutes les précautions aient été prises pour garantir les performances diagnostiques et la précision de ce produit, il est utilisé en dehors du contrôle du fabricant et du distributeur. Les résultats peuvent donc être influencés par des facteurs environnementaux et/ou une erreur d'utilisation. Il est fortement recommandé au patient ayant reçu le diagnostic de consulter un médecin pour confirmer le résultat du test.

Avertissement :

Les fabricants et les distributeurs de ce produit ne peuvent, en aucune manière, être tenus responsables des pertes, dommages, réclamations ou coûts, quels qu'ils soient, directs, indirects ou consécutifs, dus ou liés à un diagnostic réactif ou non réactif erroné établi à l'aide de ce produit.

USO PREVISTO

La prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo es una prueba para la determinación cualitativa rápida de la presencia de anticuerpos de todos los isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos del VIH-1, incluyendo subtipo O, VIH-2 y sífilis (*Treponema pallidum*), en suero, plasma o sangre completa humanos. Bioline™ HIV/Syphilis Duo es solo para uso profesional y para uso diagnóstico *in vitro*. Es posible que esta prueba no sea apta para el diagnóstico temprano de la infección o para el análisis de donación de sangre. Las muestras reactivas deben confirmarse mediante un ensayo complementario, como ELISA o una prueba de electrotransferencia para anticuerpos del VIH-1/VIH-2, y mediante las pruebas treponémica (por ejemplo, TPPA y TPHA) y no treponémica (por ejemplo, RPR y VDRL) para anticuerpos de *T. pallidum*.

INTRODUCCIÓN

El VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) está reconocido como el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El virus se transmite por contacto sexual, exposición a sangre infectada y a ciertos fluidos o tejidos corporales, y de la madre al feto o al niño durante el periodo perinatal. El VIH-1 se ha aislado en pacientes con SIDA y con complejo relacionado con SIDA, y en personas sanas con alto riesgo potencial de desarrollar SIDA. Los pacientes con VIH-2 se encuentran principalmente en áreas de África occidental. Su evolución está marcada por un aumento en los niveles de replicación viral y la aparición de cepas del virus más virulentas. El VIH-1 y el VIH-2 son similares en morfología, tropismo celular, interacción con el huésped y estructura genérica. Los estudios serológicos han determinado que el VIH-1 y el VIH-2 tienen varios epítomos comunes en los antígenos nucleares, pero muchos menos en los antígenos de la envoltura. El diagnóstico clínico del VIH puede incluir la detección de anticuerpos del VIH-1/2 en plasma o suero humanos mediante inmunoensayo. La presencia de VIH se puede identificar mediante la detección de anticuerpos del VIH-1/2 en suero y plasma humanos y en la sangre completa mediante inmunoensayo. Este ensayo avanzado utiliza antígenos recombinantes dirigidos contra proteínas inmunogénicas. Los principales antígenos inmunorreactivos de estas proteínas son gp41, p24 en el VIH-1 y gp36 en el VIH-2.

El bacilo espiroqueta *Treponema pallidum* (TP) es el agente causante de la enfermedad venérea denominada sífilis. La presencia de TP se puede identificar mediante la detección de anticuerpos de TP en sangre humana mediante inmunoensayo. Este ensayo avanzado utiliza antígenos recombinantes dirigidos contra proteínas de membrana de TP inmunogénicas.⁷

PRINCIPIO DEL TEST

La prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo es un inmunoensayo cromatográfico de fase sólida para la detección cualitativa y simultánea de anticuerpos de todos los isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos del VIH-1/2 y/o de *Treponema pallidum* en suero, plasma o sangre completa humanos. Bioline™ HIV/Syphilis Duo contiene una tira de membrana de nitrocelulosa con dos regiones de línea de prueba previamente recubiertas. La región de la línea de prueba VIH está previamente recubierta con el antígeno de captura del VIH-1 recombinante (gp41), el antígeno de captura del VIH-2 recombinante (gp36) y el antígeno del VIH-sub O recombinante; la región de la línea de prueba SYP está

previamente recubierta con antígenos de *Treponema pallidum* recombinantes (17 kDa). Cuando se añade la muestra y el diluyente del ensayo a la almohadilla de muestra, el conjunto se mueve a través de la almohadilla de conjugado de oro coloidal-antígeno. Esta mezcla continúa su migración a través de la fase sólida hasta el antígeno inmovilizado sobre la membrana y crea una línea visible. Este complejo de partículas de oro antígeno-anticuerpo-antígeno se forma con un alto grado de sensibilidad y especificidad. Si hay presentes anticuerpos del VIH-1 y/o del VIH-2 en la muestra, los anticuerpos se unen al oro coloidal-antígeno y a los antígenos recombinantes inmovilizados, formando líneas VIH y C visibles en la ventana. Si hay presentes anticuerpos de sífilis en la muestra, los anticuerpos se unen al oro coloidal-antígeno y a los antígenos recombinantes inmovilizados, formando líneas SYP y C visibles en la ventana. Si no se detectan anticuerpos del VIH-1 y/o del VIH-2 ni de TP, el oro coloidal-antígeno fluye por la ventana y aparece una línea de control en la ventana.

MATERIALES SUMINISTRADOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES

1. El kit de análisis Bioline™ HIV/Syphilis Duo contiene los siguientes elementos para realizar el ensayo:

Número de catálogo	06FK30	06FK35
Contenido	1. 25 dispositivos de prueba con desecante en bolsas de papel de aluminio individuales 2. Diluyente del ensayo (1 x 4 ml/vial)  3. 1 instrucciones de uso	1. 25 dispositivos de prueba con desecante en bolsas de papel de aluminio individuales 2. Diluyente del ensayo (1 x 4 ml/vial)  3. 25 pipetas capilares (20 µl), 25 lancetas estériles, 25 hisopos con alcohol 4. 1 instrucciones de uso

2. Ingredientes activos de los componentes principales:

1 tira reactiva contiene:	El diluyente del ensayo contiene:
- Conjugados de oro: oro coloidal-antígeno del VIH-1 recombinante (0,029±0,006 µg), oro coloidal-antígeno del VIH-2 recombinante (0,043±0,009 µg), oro coloidal-antígeno de la <i>Treponema pallidum</i> recombinante (0,017±0,003 µg), oro coloidal-IgY de pollo (0,038±0,008 µg) - Línea de prueba HIV: antígeno del VIH-1 recombinante (gp41) (0,384±0,077 µg), antígeno del VIH-2 recombinante (gp36) (0,640±0,128 µg), antígeno del VIH-sub O recombinante (0,224±0,045 µg) - Línea de prueba SYP: antígeno de la <i>Treponema pallidum</i> recombinante (17 kDa) (0,480 ±0,096 µg) - Línea de control: anti-IgY de pollo monoclonal de ratón (0,640±0,128 µg)	- 20 mM de tampón Tris-HCl (100 mM) - Tricina (100 mM) - Caseína (0,2 p/v%) - Proclin™ 300 (0,05 p/v%) - Sacarosa (5 p/v%) - Azida sódica (0,01 p/v%)

- Clasificación según la normativa (CE) n.º 1272/2008:

Identificador del producto	Nombre comercial	Diluyente del ensayo Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Sustancia peligrosa	Proclin™ 300 (5-cloro-2-metil-4- isotiazolin-3-ona [n.º EC 247-500-7] y 2-metil-2H -isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1), n.º CAS 55965-84-9)		
Clasificación		Categoría 1 de sensibilización de la piel	Palabra de advertencia	Advertencia
Pictograma de riesgo			Declaración de riesgo	H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel
Declaraciones precautorias				
Prevención	P261: Evitar respirar polvo/humo/gas/niebla/vapor/aerosol P272: Las prendas de trabajo contaminadas no deben sacarse del lugar de trabajo P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección			
Respuesta	P302+P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes P321: Tratamiento específico P333+P313: En caso de irritación o erupción cutáneas: Consultar a un médico P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas			
Eliminación	P501: Eliminar el contenido/recipiente de acuerdo con la normativa local, regional, nacional o internacional			

MATERIALES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

- Micropipeta, guantes de protección, temporizador, contenedor de riesgo biológico

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DEL KIT

1. El kit de análisis se debe conservar a una temperatura comprendida entre 1 y 30 °C. No congele el kit ni sus componentes. El tapón del diluyente del ensayo debe mantenerse bien cerrado entre cada uso.
2. El diluyente del ensayo puede abrirse y volver a sellarse para cada ensayo. Es estable hasta la fecha de caducidad si se mantiene entre 1 y 30 °C.

3. El dispositivo de prueba es sensible al calor y a la humedad. Realice la prueba inmediatamente después de extraer el dispositivo de prueba de la bolsa de papel de aluminio.
4. No utilice el dispositivo de prueba ni el diluyente del ensayo después de su fecha de caducidad. El periodo de validez del kit se indica en el envase exterior.
5. No utilice el kit de análisis si la bolsa está dañada o el sello está roto.

ADVERTENCIAS

1. Los dispositivos de prueba son únicamente para uso diagnóstico *in vitro*. No reutilice el dispositivo de prueba.
2. Es necesario seguir las instrucciones al pie de la letra para lograr resultados exactos. Toda persona que realice un ensayo con este producto debe haber recibido formación sobre su uso y debe dominarlo.
3. No use la pipeta con la boca, fume, beba, coma, aplique cosméticos ni manipule lentes de contacto en las áreas donde se manipulan las muestras o los componentes del kit.
4. Use guantes de protección durante la manipulación de las muestras y lávese bien las manos cuando haya terminado.
5. Limpie a fondo los derrames con un desinfectante adecuado.
6. Descontamine y deseche todas las muestras, kits de reacción y materiales potencialmente contaminados en un recipiente para residuos biológicos, como si se tratara de residuos infecciosos.
7. No combine ni intercambie muestras diferentes.
8. No ingiera el desecante de la bolsa de papel de aluminio.
9. Evite las salpicaduras o la formación de aerosoles de la muestra y del diluyente del ensayo.
10. No mezcle ni intercambie componentes entre distintos lotes ni de otros productos.
11. No beba el diluyente del ensayo.
12. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de la boquilla del frasco al verter el diluyente del ensayo en el pocillo para muestras.
13. El diluyente del ensayo contiene un agente antimicrobiano patentado, azida sódica, que no representa ningún riesgo para el usuario si se siguen las precauciones de seguridad normales en un laboratorio. Si el diluyente del ensayo entra en contacto con los ojos y/o la piel, lave de inmediato la zona afectada con agua y jabón. Si aparecen irritación o signos de toxicidad, busque atención médica.
14. El diluyente del ensayo contiene azida sódica, que puede reaccionar con el plomo o el cobre de las tuberías para formar azidas metálicas altamente explosivas. Si desecha estos reactivos a través de instalaciones de fontanería, enjuague con un gran volumen de agua para evitar la acumulación de azida en los desagües.
15. La ficha de datos de seguridad está disponible para usuarios profesionales a petición.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

1. **Sangre completa**

[Recogida por venopunción]

- Recoja la sangre completa en el tubo de extracción (que contiene anticoagulantes con heparina, EDTA y citrato de sodio) mediante venopunción.
- Si la muestra de sangre no se va a analizar de inmediato, refrigérela a 2-8 °C.
- Si se almacena a 2-8 °C, la muestra de sangre se debe analizar en un plazo de 3 días tras la refrigeración.
- No utilice muestras de sangre almacenadas durante más de 3 días; pueden causar una reacción no específica.
- Antes de su uso, las muestras de sangre deben alcanzar la temperatura ambiente (15-30 °C).

[Recogida mediante una lanceta]

- Limpie la zona de aplicación de la lanceta con un hisopo con alcohol.
- Apriete la punta del dedo y pinche en un lado con la lanceta estéril suministrada. Limpie la primera gota de sangre. Deseche de forma segura la lanceta inmediatamente después.
- Sumerja el extremo abierto de una pipeta capilar nueva de 20 µl en la siguiente gota de sangre y libere la presión para extraer la sangre en la pipeta capilar hasta la línea negra.

2. **Plasma o suero**

- Si las muestras de plasma o suero no se analizan inmediatamente, deben refrigerarse a 2-8 °C. Para periodos de almacenamiento de más de 2 semanas, es necesario congelar (por debajo de -20 °C). Antes de su uso, las muestras de plasma o suero deben alcanzar la temperatura ambiente (15-30 °C).
- Las muestras de plasma o suero que contienen un precipitado pueden producir resultados de prueba incoherentes. Dichas muestras deben aclararse antes del ensayo.

[Plasma]

- Mediante venopunción, recoja sangre completa en el tubo de recogida (con anticoagulantes con heparina, EDTA y citrato sódico) y, a continuación, centrifugue el tubo para generar una muestra de plasma.

[Suero]

- Mediante venopunción, recoja sangre completa en el tubo de recogida (que NO contiene anticoagulantes) y, a continuación, déjela reposar 30 minutos para que se produzca la coagulación. Centrifugue el tubo para generar una muestra de suero.

*Los anticoagulantes con heparina, EDTA y citrato de sodio no afectan al resultado de la prueba. No se ha validado el uso de otros anticoagulantes. Su utilización puede afectar al resultado de la prueba.

PROCEDIMIENTO DEL TEST (CONSULTE LA FIGURA)

1. Deje que todos los componentes del kit y las muestras alcancen la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, antes de realizar la prueba.
2. Saque el dispositivo de prueba de la bolsa de papel de aluminio y colóquelo en una superficie plana y seca. Etiquete el dispositivo de prueba con un identificador del paciente.
3. [Usando una micropipeta]
Dispense 10 µl de la muestra de plasma o suero, o 20 µl de la muestra de sangre completa en el pocillo para muestras marcado con una "S".
O bien,
[Usando una pipeta capilar]
Dispense 20 µl de la muestra de sangre completa extraída en el pocillo para muestras marcado con una "S".
 **Precaución:** Toque suavemente la pipeta capilar de la almohadilla de la muestra durante la dispensación.
4. Dispense 3 gotas (100 µl aproximadamente) de diluyente del ensayo en el pocillo para muestras marcado con una "S".
 **Precaución:** No deje que la boquilla del frasco toque el dispositivo a fin de evitar la contaminación cruzada. Mantenga el frasco en posición vertical durante la dispensación. Si no mantiene el frasco en posición vertical, se pueden producir resultados inexactos. Deben añadirse exactamente 3 gotas. La adición de más de 3 gotas puede dar lugar a un fondo de color rojizo o a un resultado no válido.
5. A medida que la prueba comience a actuar, verá el color morado moviéndose por la ventana de resultados en el centro del dispositivo de prueba.
6. Interprete los resultados de la prueba 15-20 minutos después de agregar el diluyente del ensayo. No interprete los resultados después de transcurridos 20 minutos.
 **Precaución:** Si el resultado de la prueba no es legible a los 15 minutos debido al alto color de fondo, lea de nuevo más tarde, pero siempre en un plazo máximo de 20 minutos tras la adición del diluyente. La lectura fuera de este marco temporal (antes de 15 minutos o después de 20 minutos) puede generar resultados falsos.

INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA (CONSULTE LA FIGURA)

El dispositivo de prueba lleva impresos los caracteres "HIV", "SYP" y "C". Se corresponden con las posiciones de las líneas de VIH, sífilis y líneas de control en la ventana de prueba.

- Resultado no reactivo:

La presencia de una única banda de color púrpura en la línea de control (C) indica un resultado no reactivo.

- **Resultado reactivo:**



Precaución: La presencia de cualquier línea de prueba, aunque sea de un color débil, indica que el resultado es reactivo.

- 1) Reactivo para VIH-1/2: la presencia tanto de la línea de prueba VIH como de la línea de control (C) indica un resultado reactivo para el anti-VIH-1/2.
- 2) Reactivo para sífilis: la presencia tanto de la línea de prueba SYP como de la línea de control (C) indica un resultado reactivo para el anti-*Treponema pallidum*.
- 3) Reactivo para VIH-1/2 y sífilis: la presencia de la línea de prueba VIH, la línea de prueba SYP y la línea de control (C) indica un resultado reactivo tanto para el anti-HIV-1/2 como para el anti-*Treponema pallidum*.

- **Resultado no válido:**

La ausencia de la línea de control (C) y/o la presencia de una mancha de color rosa/púrpura en la ventana de resultados indica un resultado no válido. Es posible que no haya seguido las instrucciones correctamente o que la prueba se haya deteriorado. Se recomienda volver a analizar la muestra usando un nuevo dispositivo de prueba.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

1. Un resultado reactivo con la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo indica la presencia de anticuerpos de *Treponema pallidum*. Un resultado reactivo por sí solo es insuficiente para el diagnóstico de infección por sífilis. Los resultados se deben interpretar junto con otra información clínica disponible para el médico.
2. Un resultado reactivo puede indicar infección por VIH-1/2. No se puede utilizar la prueba inmunocromatográfica por sí sola para diagnosticar SIDA. El diagnóstico de SIDA solo puede realizarse en un entorno clínico si un individuo cumple con la definición de caso de SIDA establecida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Las muestras reactivas deben confirmarse mediante un ensayo complementario, como ELISA o una prueba de electrotransferencia.
3. Un resultado no reactivo no elimina la posibilidad de infección por VIH-1/2 y/o *Treponema pallidum*. La muestra puede contener niveles de anticuerpos bajos que Bioline™ HIV/Syphilis Duo no puede detectar. Si el resultado de la prueba es no reactivo y los síntomas clínicos persisten, se recomienda realizar pruebas adicionales utilizando otros métodos clínicos.
4. Se ha demostrado que algunas personas infectadas por el VIH que toman medicamentos antirretrovíricos generan resultados falsos negativos cuando se les realizan pruebas de detección rápida.^{9,10}
5. Cuando la presentación clínica u otros datos sugieran un resultado de prueba incoherente, deben realizarse a la persona pruebas mediante tecnologías de prueba de ácido nucleico (NAT) inmediatamente y/o repetirle las pruebas para anticuerpos del VIH después de más de 21 días desde la prueba original.

CONTROL INTERNO DE CALIDAD

El dispositivo de prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo incluye la línea de prueba HIV, la línea de prueba SYP y la línea de control C en la superficie del dispositivo. Las líneas no son visibles antes de aplicar una muestra. La línea de control se utiliza para controles de procedimiento e indica que el diluyente se ha aplicado correctamente y que los principios activos de los componentes principales de la tira funcionan, pero no es una garantía de que la muestra se haya aplicado adecuadamente ni representa un control reactivo de la muestra.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Resumen de rendimiento

	VIH	Sífilis
Sensibilidad diagnóstica	99,80 %	90,00 %*
Sensibilidad clínica	99,91 %	99,67 %
Especificidad diagnóstica	100,00 %	99,90 %
Especificidad clínica	99,67 %	99,72 %

*La sensibilidad diagnóstica en las muestras de pacientes coinfectados por VIH y sífilis fue menor que en las muestras clínicas no coinfectadas.

1. Sensibilidad diagnóstica

Se han realizado estudios de rendimiento clínico en dos centros de evaluación externos, el Instituto de Medicina Tropical de Bélgica y la Cruz Roja de Alemania.

1) Muestras reactivas anti-VIH-1 y anti-VIH-2

Se analizaron 400 muestras anti-VIH-1 reactivas, entre las que había 40 del subtipo no B, y 100 anti-VIH-2 reactivas en el Instituto de Medicina Tropical de Bélgica. La sensibilidad diagnóstica para la detección de anticuerpos anti-VIH, calculada sobre 500 muestras reactivas, fue del 99,8 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	VIH no reactivo	VIH reactivo	Sensibilidad (IC 95 %)
Anti-VIH-1 reactivo	1	259	
Anti-VIH-1 reactivo subtipo no B	0	40	
Anti-VIH-1 y anti-TP reactivo	0	100	
Anti-VIH-2 reactivo	0	100	
Total	1	499	99,8 % (98,9 - 100 %)

2) Muestras reactivas anti-*Treponema pallidum*

Se analizaron 150 muestras anti-*Treponema pallidum* reactivas, entre las que había 100 anti-VIH-1 reactivas y 50 anti-VIH-1 no reactivas, en el Instituto de Medicina Tropical de Bélgica. La sensibilidad diagnóstica para la detección de anticuerpos anti-*Treponema pallidum*, calculada sobre 150 muestras reactivas confirmadas, fue del 90,0 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Syphilis no reactivo	Syphilis reactivo	Especificidad (IC 95 %)
Anti-VIH-1 reactivo	13	87	90,0 % (84 - 94,3 %)
Anti-VIH-1 no reactivo	2	48	
Total	15	135	

2. Especificidad diagnóstica

En total se analizaron 1000 muestras de plasma en EDTA y 500 muestras de sangre completa de donantes de sangre. Las muestras procedían de 2 centros de recogida en Alemania: Frankfurt y Kassel.

		HIV		Syphilis	
		No reactivo	Reactivo	No reactivo	Reactivo
Donantes de sangre	Plasma en EDTA	1000	0	1000	0
	Sangre completa	500	0	499	1
Especificidad (IC 95 %)		100 % (99,7 - 100 %)		99,9 % (99,6 - 100 %)	

3. Laboratorios de Ghana, México, Laos, Togo, Kenia y Birmania participaron en la evaluación durante 2012–2013. Cada centro caracterizó sueros utilizando el ensayo de aglutinación de partículas para el *T. pallidum* o el ensayo de hemoaglutinación para el *T. pallidum* y el inmunoensayo con enzimas para el VIH, Western Blot u otras pruebas de detección rápida de anticuerpos del VIH.

1) Rendimiento del laboratorio para la detección de anti-VIH

País	Año	n	Reactivo verdaderos	Reactivo falsos	No reactivo falsos	No reactivo verdaderos	Estimación de sensibilidad (IC del 95 %)	Estimación de especificidad (IC del 95 %)
Ghana	2012	400	250	0	0	150	100 % (98,54 - 100 %)	100 % (97,57 - 100 %)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100 % (98,20 - 100 %)	100 % (96,61 - 100 %)
Birmania	2013	245	114	1	0	130	100 % (96,82 - 100 %)	99,24 % (95,82 - 99,98 %)
Kenia	2013	698	345	0	1	352	99,71 % (98,40 - 99,99 %)	100 % (98,96 - 100 %)
México	2013	527	158	0	0	369	100 % (97,69 - 100 %)	100 % (99,01 - 100 %)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100 % (93,28 - 100 %)	97,09 % (91,72 - 99,40 %)
Total	-	2336	1123	4	1	1208	99,91 % (99,51 - 100 %)	99,67 % (99,16 - 99,91 %)

2) Rendimiento del laboratorio para la detección de anti-*Treponema pallidum*

País	Año	n	Reactivo verdaderos	Reactivo falsos	No reactivo falsos	No reactivo verdaderos	Estimación de sensibilidad (IC del 95 %)	Estimación de especificidad (IC del 95 %)
Ghana	2012	400	250	1	0	149	100 % (98,54 - 100 %)	99,33 % (96,34 - 99,98 %)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100 % (95,89 - 100 %)	99,35 % (96,41 - 99,98 %)
Birmania	2013	200	74	1	1	124	98,67 % (92,79 - 99,97 %)	99,20 % (95,62 - 99,98 %)
Kenia	2013	698	85	0	0	613	100 % (95,75 - 100 %)	100 % (99,40 - 100 %)
México	2013	414	106	1	1	306	99,07 % (94,90 - 99,98 %)	99,67 % (98,20 - 99,99 %)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100 % (54,07 - 100 %)	100 % (96,38 - 100 %)
Total	-	2059	609	4	2	1444	99,67 % (98,82 - 99,96 %)	99,72 % (99,29 - 99,92 %)

4. Sensibilidad en paneles de seroconversión

Se analizaron 30 paneles de seroconversión del VIH comerciales para demostrar la detección temprana con la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo. 20 paneles Ab de VIH (pertenecientes a 62 muestras de seroconversión temprana) correspondían al Instituto de Medicina Tropical y 10 paneles (pertenecientes a 12 muestras de seroconversión temprana) al Paul-Ehrlich-Institut. El rendimiento de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo en los paneles de seroconversión es comparable a otras pruebas de detección rápida anti-VIH-1/2 con la marca CE.

5. Especificidad analítica

• Reactividad cruzada

Los 16 patógenos siguientes con reactividad cruzada potencial no tuvieron efecto alguno en los resultados de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anti-HBs	VEB	VIH (para la línea SYP)	Sífilis (para la línea HIV)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	VHA	HTLV	Toxoplasma
Clamidia	HBsAg	Gripe	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	VHC	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Sustancias que producen interferencias

Las 9 sustancias siguientes no tuvieron efecto alguno en los resultados de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

: mujeres embarazadas, colesterol alto (245 mg/dl), bilirrubina alta (1,4 mg/dl), factor reumatoide (28 UI/ml), lipémicas, hemolizadas, autoinmunes, cirrosis alcohólica, embarazo múltiple

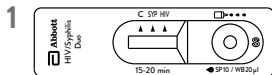
• Sustancias farmacéuticas

No hubo interferencia significativa de los 25 medicamentos siguientes con Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Todos los fármacos se probaron con concentraciones de 250 µg/ml.

Abacavir	Colecalciferol	Ácido fólico	Ácido l-ascórbico	Pantoprazol
Acetaminofén	Ciclobenzaprina	Hidroclorotiacida	Sulfato magnésico	Pirazinamida
Ácido acetilsalicílico	Darunavir	Ibuprofeno	Metformina	Rifampicina
Amoxicilina	Diclofenaco	Cloruro de hierro	Naproxeno	Ritonavir
Aspirina	Ergocalciferol	Isoniazida	Nevirapina	Ácido salicílico

6. La reproducibilidad de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo ha sido demostrada mediante estudios intraensayo, interensayo y lote a lote con paneles de referencia internos. Todos los valores fueron idénticos a los criterios de aceptación de los paneles de referencia.

PREPARACIÓN



Abra la bolsa metálica y busque lo siguiente:

1. Dispositivo de prueba
2. Desecante

A continuación, etiquete el dispositivo de prueba con la identificación del paciente.

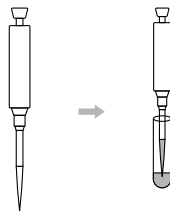
● SP10 / WB 20 µl : 10 µl de la muestra de plasma o suero, o 20 µl de la muestra de sangre completa

□ ● ● ● : Diluyentes del ensayo 3 gotas

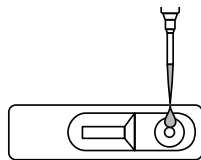
PROCEDIMIENTO DEL TEST

I. Muestra de sangre (venopunción), plasma o suero

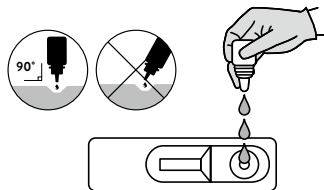
- 1 Usando una micropipeta, recoja plasma o suero: muestra de **10 µl** o bien sangre completa: muestra de **20 µl**.



- 2** Dispensar muestra de **10 μ l** de plasma o suero o bien muestra de **20 μ l** de sangre completa en el pocillo de muestras marcado con una “S”.



- 3** Dispense **3 gotas** (100 μ l aproximadamente) de diluyente del ensayo en el pocillo para muestras marcado con una “S”. Mantenga el frasco en posición vertical durante la dispensación. No deje que la boquilla del frasco toque el dispositivo a fin de evitar la contaminación cruzada.

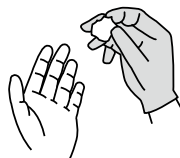


- 4** Interprete los resultados de la prueba 15-20 minutos después de agregar el diluyente del ensayo. La lectura fuera de este marco temporal (antes de 15 minutos o después de 20 minutos) puede generar resultados falsos.

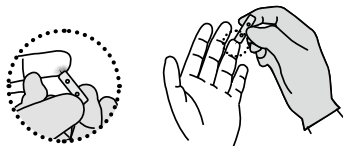


II. Muestra de sangre (con lanceta)

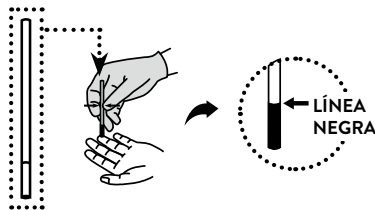
- 1 Limpie la zona de aplicación de la lanceta con un hisopo con alcohol.



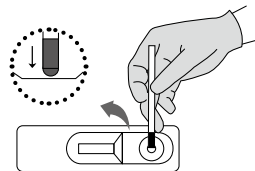
- 2 Apriete la punta del dedo y pinche en un lado con la lanceta estéril suministrada. Limpie la primera gota de sangre. Deseche de forma segura la lanceta inmediatamente después.



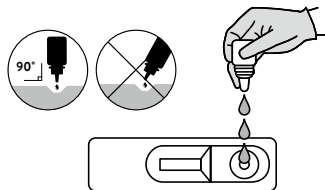
- 3 Sumerja el extremo abierto de una pipeta capilar nueva de **20 μ l** en la siguiente gota de sangre y libere la presión para extraer la sangre en la pipeta capilar hasta la línea negra.



- 4** Dispense **20 µl** de la muestra de sangre completa extraída en el pocillo para muestras marcado con una “S”. Toque suavemente la pipeta capilar de la almohadilla de la muestra durante la dispensación.



- 5** Dispense **3 gotas** (100 µl aproximadamente) de diluyente del ensayo en el pocillo para muestras marcado con una “S”. Mantenga el frasco en posición vertical durante la dispensación. No deje que la boquilla del frasco toque el dispositivo a fin de evitar la contaminación cruzada.



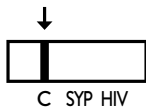
- 6** Interprete los resultados de la prueba 15-20 minutos después de agregar el diluyente del ensayo. La lectura fuera de este marco temporal (antes de 15 minutos o después de 20 minutos) puede generar resultados falsos.



INTERPRETACIÓN

No reactivo

La presencia de una única banda de color púrpura en la línea de control (C) indica un resultado no reactivo.

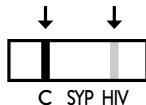
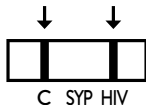


Reactivo

⚠️ Precaución: La presencia de cualquier línea de prueba, aunque sea de un color débil, indica que el resultado es reactivo.

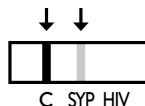
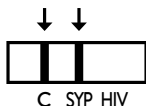
HIV-1/2 reactiva

Presencia de las líneas “C” y “HIV”



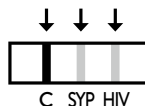
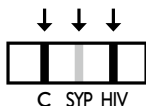
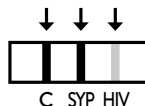
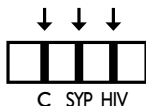
Sífilis reactiva

Presencia de las líneas “C” y “SYP”



HIV-1/2 y sífilis reactivas

Presencia de las líneas “C”, “HIV” y “SYP”

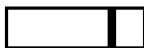


No válido

La ausencia de la línea de control (C) y/o la presencia de una mancha de color rosa/púrpura en la ventana de resultados indica un resultado no válido. Es posible que no haya seguido las instrucciones correctamente o que la prueba se haya deteriorado. Se recomienda volver a analizar la muestra usando un nuevo dispositivo de prueba.



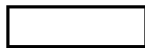
C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Advertencia sobre el producto:

Se han tomado todas las precauciones para garantizar la capacidad y la precisión diagnóstica de este producto. No obstante, el producto se usa fuera del control del fabricante o distribuidor y, de esa manera, los resultados pueden verse afectados por factores ambientales o error del usuario. El sujeto del diagnóstico debe consultar a un profesional para confirmar el resultado de la prueba.

Advertencia:

Los fabricantes y distribuidores de este producto no serán responsables por pérdidas directas, indirectas o derivadas, obligaciones, reclamos, costos o daños vinculados o relacionados con un diagnóstico reactivo o no reactivo incorrecto utilizando este producto.

INDICAÇÕES

O teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo é um teste rápido, qualitativo para a detecção de anticorpos contra todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos do VIH-1 incluindo o subtipo-O, o VIH-2 e a sífilis (*Treponema pallidum*) em soro, plasma ou sangue total humanos. O Bioline™ HIV/Syphilis Duo destina-se exclusivamente para utilização profissional e utilização em diagnóstico *in vitro*. Este teste pode não ser adequado para diagnóstico da infeção na sua fase inicial ou para rastreio de doação de sangue. As amostras reativas devem ser confirmadas por um ensaio complementar, como o teste ELISA ou Western Blot para anticorpos contra o VIH-1/VIH-2 e o teste treponémico (por ex., TPPA, TPHA) e o teste não treponémico (por ex., RPR e VDRL) para anticorpos contra *T. pallidum*.

INTRODUÇÃO

O VIH (Vírus de Imunodeficiência Humana) é reconhecido como agente etiológico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). O vírus é transmitido por contacto sexual, exposição a sangue infetado, determinados fluidos corporais ou tecidos e da mãe para o feto ou criança durante o período perinatal. O VIH-1 foi isolado de pacientes com SIDA e complexos relacionados com SIDA e de pessoas saudáveis com risco potencial elevado de desenvolver SIDA. Os pacientes com VIH-2 encontram-se principalmente em algumas zonas da África Ocidental. O seu percurso é marcado por níveis crescentes de replicação vírica e o aparecimento de estirpes víricas mais virulentas. O VIH-1 e o VIH-2 são semelhantes na sua morfologia, tropismo celular, interação do hospedeiro e estrutura genérica. Estudos serológicos determinaram que o VIH-1 e o VIH-2 têm múltiplos epítomos comuns nos antígenos do “core” mas muito menos nos antígenos do envelope. Este diagnóstico clínico de VIH pode incluir a detecção de anticorpos anti-VIH-1/2 em plasma ou soro humano por imunoensaio. A presença do VIH pode ser identificada pela detecção de anticorpos anti-VIH-1/2 em soro, plasma e sangue total humanos por imunoensaio. Este ensaio avançado utiliza antígenos recombinantes direcionados contra as proteínas imunogénicas. Os principais antígenos imunorreativos destas proteínas são gp41 de VIH-1, p24 e gp36 de VIH-2.

O bacilo espiroquetel *Treponema pallidum* (TP) é o agente causador da doença venérea sífilis. A presença do TP pode ser identificada pela detecção de anticorpos contra o TP no sangue humano por imunoensaio. Este ensaio avançado utiliza antígenos recombinantes direcionados contra as proteínas imunogénicas da membrana do TP.¹

PRINCÍPIO DO TESTE

O teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo é um ensaio imunocromatográfico de fase sólida para a detecção simultânea e qualitativa de anticorpos contra todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos do VIH-1/2 e/ou *Treponema pallidum* em soro, plasma ou sangue total humano. O Bioline™ HIV/Syphilis Duo contém uma tira de membrana de nitrocelulose com duas regiões da linha de teste pré-revestidas. A região da linha de teste “HIV” está pré-revestida com antígeno de captura recombinante de VIH-1 (gp41), antígeno de captura recombinante de VIH-2 (gp36) e antígeno recombinante de VIH-sub O; a região da linha de teste “SYP” está pré-revestida com antígenos recombinantes

de *Treponema pallidum* (17 KDa). Quando a amostra é adicionada ao bloco da amostra e se deita o diluente do ensaio, esta desloca-se através do bloco do conjugado de ouro coloidal com antígeno. Esta mistura continua a migrar através da fase sólida para o antígeno imobilizado na membrana e forma uma linha visível. Este complexo de partículas antígeno-anticorpo-ouro com antígeno forma-se com elevado grau de sensibilidade e especificidade. Se estiverem presentes anticorpos para o VIH-1 e/ou VIH-2 na amostra, os anticorpos ligam-se ao ouro coloidal com antígeno e aos antígenos recombinantes imobilizados, formando linhas “C” e “SYP” visíveis na janela. Se estiverem presentes anticorpos para a sífilis na amostra, os anticorpos ligam-se ao ouro coloidal com antígeno e aos antígenos recombinantes imobilizados, formando linhas C e “SYP” visíveis na janela. Se os anticorpos para o VIH-1 e/ou VIH-2 e TP forem indetetáveis, o ouro coloidal com antígeno flui pela janela e surge uma linha de controlo na janela.

MATERIAIS FORNECIDOS E INGREDIENTES ATIVOS DOS COMPONENTES PRINCIPAIS

1. O kit de teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo contém os seguintes itens para efetuar o ensaio:

Código de catálogo	06FK30	06FK35
Conteúdos	1. 25 Dispositivos de teste com dessecante em bolsas de alumínio individuais 2. Diluente do ensaio (1 x 4 ml/frasco)  3. 1 instruções de utilização	1. 25 Dispositivos de teste com dessecante em bolsas de alumínio individuais 2. Diluente do ensaio (1 x 4 ml/frasco)  3. 25 Pipetas capilares (20 µL), 25 Lancetas esterilizadas, 25 Compressas com álcool 4. 1 instruções de utilização

2. **Ingredientes ativos dos componentes principais:**

1 tira de teste inclui:	O diluente de ensaio inclui:
- Conjugados de ouro: ouro coloidal com antígeno recombinante de VIH-1 – (0,029±0,006 µg), ouro coloidal com antígeno recombinante de VIH-2 – (0,043±0,009 µg), ouro coloidal com antígeno recombinante de <i>Treponema pallidum</i> – (0,017±0,003 µg), ouro coloidal IgY de galinha – (0,038±0,008 µg) - Linha de teste “HIV”: antígeno recombinante de VIH-1 (gp41) (0,384±0,077 µg), antígeno recombinante de VIH-2 (gp36) (0,640±0,128 µg), antígeno recombinante de VIH - sub O (0,224±0,045 µg) - Linha de teste “SYP”: antígeno recombinante de <i>Treponema pallidum</i> (17 KDa) (0,480±0,096 µg) - Linha de controlo: monoclonal de ratinho antigalinha IgY (0,640±0,128 µg)	- 20 mm de tampão Tris-HCl (100 mm) - Tricina (100 mm) - Caseína (0,2 w/v%) - Proclin™ 300 (0,05 w/v%) - Sacarose (5 w/v%) - Azida de sódio (0,01 w/v%)

- Classificação em conformidade com o Regulamento (CE) N.º 1272/2008:

Identificador do produto	Nome comercial	Diluyente do ensaio Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Substância perigosa	Proclin™ 300 (5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [N.º CE 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [N.º CE 220-239-6] (3:1), N.º CAS 55965-84-9)		
Classificação		Sensibilização da pele Categoria 1	Palavra-sinal	Aviso
Pictograma de perigo			Advertência de perigo	H317: Pode provocar uma reacção alérgica cutânea
Recomendações de prudência				
Prevenção	P261: evitar respirar as poeiras/fumos/gases/névoas/vapores/aerossóis P272: a roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho P280: usar luvas de proteção/vestuário de proteção/proteção ocular/proteção facial			
Resposta	P302+P352: SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes P321: tratamento específico P333+P313: em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico P363: lavar a roupa contaminada antes de a voltar a usar.			
Eliminação	P501: eliminar o conteúdo/recipiente em conformidade com os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais			

MATERIAIS NECESSÁRIOS MAS NÃO FORNECIDOS

- Micropipeta, luvas protetoras, temporizador, recipiente de risco biológico

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE DO KIT

- O kit de teste deve ser armazenado a uma temperatura entre 1 °C e 30 °C. Não congele o kit nem os componentes. A tampa do diluyente do ensaio deve ser mantida firmemente selada entre cada utilização.
- O diluyente do ensaio pode ser aberto e fechado novamente para cada ensaio. É estável até expirar a data de validade se for mantido a uma temperatura entre 1 e 30 °C.

3. O dispositivo de teste é sensível tanto à humidade como ao calor. Realize o teste imediatamente após retirar o dispositivo de teste da bolsa de folha de alumínio.
4. Não utilize o dispositivo de teste e diluente do ensaio após a data de validade. A data de validade do kit está indicada na embalagem externa.
5. Não utilize o kit de teste se a bolsa estiver danificada ou se o selo estiver quebrado.

AVISOS

1. Os dispositivos de teste destinam-se apenas para utilização em diagnósticos *in vitro*. Não reutilize o dispositivo de teste.
2. As instruções devem ser seguidas com exatidão para obter resultados precisos. Qualquer indivíduo que execute um ensaio com este produto deve ter formação na utilização do mesmo e ser proficiente.
3. Não pipete com a boca, fume, beba, coma, aplique produtos cosméticos ou manuseie lentes de contacto em áreas onde as amostras ou componentes do kit são manuseados.
4. Use luvas de proteção durante o manuseamento das amostras e lave bem as mãos posteriormente.
5. Limpe completamente os derrames utilizando um desinfetante apropriado.
6. Descontamine e elimine todas as amostras, kits de reação e materiais potencialmente contaminados como se fossem resíduos infecciosos num recipiente para materiais que apresentem risco biológico.
7. Não misture amostras diferentes nem as troque umas pelas outras.
8. Não coma o dessecante que se encontra na bolsa de folha de alumínio.
9. Evite salpicos ou a formação de aerossóis da amostra e diluente do ensaio.
10. Não misture ou troque componentes entre lotes diferentes ou de outros produtos.
11. Não beba o diluente do ensaio.
12. Deve ter-se cuidado para evitar a contaminação do bocal do frasco quando se deita diluente de ensaio no poço da amostra.
13. O diluente do ensaio contém um agente com propriedades antimicrobianas como a azida de sódio, que não acarreta qualquer perigo para o utilizador se forem seguidas as precauções de segurança laboratoriais normais. Se ocorrer contacto entre o diluente do ensaio e os olhos e/ou pele, lave imediatamente a área afetada com sabonete e água. Se ocorrer irritação ou sinais de toxicidade, consulte um médico.
14. O diluente do ensaio contém azida de sódio, que pode reagir com canalizações de chumbo ou cobre, e formar compostos de azidas de metal altamente explosivos. Quando eliminar estes reagentes através de canalizações, enxague com um grande volume de água para impedir a acumulação de azidas nos esgotos.
15. Ficha de dados de segurança disponível para utilização profissional a pedido.

COLHEITA E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS

1. Sangue total

[Colheita por punção venosa]

- Proceda à colheita de sangue total para o tubo de colheita (com anticoagulantes, como heparina, EDTA e citrato de sódio) por punção venosa.
- Se a amostra de sangue não for imediatamente testada, deve ser refrigerada entre 2 °C e 8 °C.
- Quando é armazenada entre 2 °C e 8 °C, a amostra de sangue deve ser utilizada no prazo de 3 dias de refrigeração.
- Não utilize uma amostra de sangue armazenada há mais de 3 dias; pode causar uma reação não específica.
- Antes da utilização, as amostras de sangue devem ser colocadas à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

[Colheita com uma lanceta]

- Limpe a área a lancetar com uma compressa com álcool.
- Aperte a ponta do dedo e, em seguida, pique a lateral do dedo com a lanceta esterilizada fornecida. Limpe a primeira gota de sangue. Em seguida, elimine a lanceta em segurança imediatamente após a utilização.
- Com uma nova pipeta capilar de 20 µL, mergulhe a extremidade aberta na gota de sangue seguinte e, em seguida, liberte a pressão para colher o sangue para a pipeta capilar até à linha preta.

2. Plasma ou soro

- Se as amostras de plasma ou soro não forem testadas imediatamente, devem ser refrigeradas entre 2 °C e 8 °C. Para um período de armazenamento superior a 2 semanas, é necessário o congelamento (a uma temperatura inferior a -20 °C). Antes da utilização, as amostras de plasma ou soro devem ser colocadas à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- As amostras de plasma ou soro que contêm um precipitado podem produzir resultados do teste inconsistentes. Estas amostras devem ser clarificadas antes da análise.

[Plasma]

- Através de punção venosa, proceda à colheita do sangue total para o tubo de colheita (contendo anticoagulantes, como heparina, EDTA e citrato de sódio) e, em seguida, centrifugue o tubo para obter uma amostra de plasma.

[Soro]

- Através de punção venosa, proceda à colheita de sangue total para o tubo de colheita (NÃO contendo anticoagulantes) e, a seguir, deixe assentar durante 30 minutos para a coagulação do sangue. Proceda à centrifugação do tubo para gerar uma amostra de soro.

*Os anticoagulantes como a heparina, o EDTA e o citrato de sódio não afetam o resultado do teste. A utilização de outros anticoagulantes não foi validada. A sua utilização pode afetar o resultado do teste.

PROCEDIMENTO DO TESTE (CONSULTE A FIGURA)

1. Deixe que todos os componentes do kit e amostras atinjam uma temperatura entre 15 °C e 30 °C antes de realizar o teste.
2. Retire o dispositivo de teste da bolsa de folha de alumínio e coloque-o numa superfície nivelada e seca. Coloque uma etiqueta no dispositivo de teste com um identificador do paciente.
3. [Utilizando uma micropipeta]
Deite 10 µL de amostra de plasma ou soro ou deite 20 µL de amostra de sangue total no poço de amostra marcado com “S”.
Ou
[Utilizando uma pipeta capilar]
Deite 20 µL de amostra de sangue total colhida no poço de amostra marcado com “S”.
 **Atenção:** Toque ligeiramente com a pipeta capilar no bloco da amostra durante a dispensação.
4. Deite 3 gotas (aproximadamente 100 µL) de diluente do ensaio no poço de amostra marcado com “S”.
 **Atenção:** Não deixe a ponta do frasco tocar no dispositivo de modo a evitar a contaminação cruzada. Segure o frasco na vertical durante a dispensação. Se não mantiver o frasco na vertical, tal pode levar a resultados imprecisos. Devem ser adicionadas, exatamente, 3 gotas. Adicionar mais de 3 gotas pode resultar num fundo de cor avermelhada ou num resultado inválido.
5. À medida que o teste começa a atuar, verá a cor púrpura a deslocar-se ao longo da janela de resultados no centro do dispositivo de teste.
6. Interprete os resultados do teste 15 - 20 minutos após adicionar o diluente do ensaio. Não leia após 20 minutos.
 **Atenção:** Se o resultado de teste não for legível após 15 minutos devido a cor de fundo elevada, leia novamente mais tarde dentro dos 20 minutos após a adição do diluente. Efetuar a leitura fora deste intervalo de tempo (antes dos 15 minutos ou após os 20 minutos) pode fornecer resultados incorretos.

INTERPRETAÇÃO DO TESTE (CONSULTE A FIGURA)

Os caracteres “HIV”, “SYP” e “C” estão impressos no dispositivo de teste. Correspondem às posições do VIH, sífilis e linhas de controlo na janela de teste.

- **Resultado não reativo:**

A presença de apenas uma banda de cor roxa na posição da linha de controlo (C) indica um resultado não reativo.

- **Resultado reativo:**



Atenção: a presença de qualquer linha de teste, mesmo sendo muito tênue, significa que o resultado é considerado reativo.

- 1) Reativo ao VIH-1/2: A presença de ambas as linhas de teste “HIV” e de controlo (C) indica um resultado reativo para anti-VIH1/2.

- 2) Reativo a sífilis: A presença de ambas as linhas de teste “SYP” e de controlo (C) indica um resultado reativo para anti-*Treponema pallidum*.
- 3) Reativo ao VIH-1/2 e a sífilis: A presença da linha de teste “HIV”, da linha de teste “SYP” e da linha de controlo (C) indica um resultado reativo para anti-VIH1/2 e anti-*Treponema pallidum*.
- **Resultado inválido:**
A ausência da linha de controlo (C) e/ou a presença de uma mancha rosa/roxa na janela de resultados indica um resultado inválido. As instruções podem não ter sido seguidas corretamente ou o teste pode ter-se deteriorado. Recomenda-se que a amostra seja novamente testada utilizando um novo dispositivo de teste.

LIMITAÇÕES DO TESTE

1. Um resultado reativo com o teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo indica a presença de anticorpos contra *Treponema pallidum*. Um resultado reativo isolado é insuficiente para o diagnóstico de infeção por sífilis. Os resultados devem ser interpretados em conjunto com outras informações clínicas à disposição do médico.
2. Um resultado reativo pode indicar a presença de infeção por VIH-1/2. O teste imunocromatográfico não pode ser utilizado isoladamente para diagnosticar casos de SIDA. Um diagnóstico de SIDA só pode ser realizado num ambiente clínico, se um indivíduo satisfizer a definição de caso para SIDA estabelecida pelos Centers for Disease Control (CDC). As amostras reativas devem ser confirmadas por um ensaio complementar, como o teste ELISA ou Western Blot.
3. Um resultado não reativo não elimina a possibilidade de infeção por VIH-1/2 e/ou *Treponema pallidum*. A amostra pode conter baixos níveis de anticorpos, impedindo a sua deteção pelo Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Se o resultado do teste for não reativo e os sintomas clínicos persistirem, recomenda-se a utilização de testes adicionais que utilizem outros métodos clínicos.
4. Alguns indivíduos diagnosticados com infeção por VIH a receber medicação antirretroviral produziram resultados falso negativos quando testados por testes de diagnóstico rápido.^{9,10}
5. Nos casos em que a apresentação clínica ou outros dados sugeriram um resultado do teste inconsistente, o indivíduo deve ser testado por tecnologias de teste de ácidos nucleicos (NAT) imediatamente e/ou novamente testado para determinar a presença de anticorpos contra o VIH mais de 21 dias desde o teste original.

CONTROLO DE QUALIDADE INTERNO

O dispositivo do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo tem a linha de teste “HIV”, linha de teste “SYP” e a linha de controlo “C” na superfície do dispositivo. As linhas não são visíveis antes de aplicar uma amostra. A linha de controlo é usada para controlo de procedimento e indica que a aplicação do diluente foi bem-sucedida e que os ingredientes ativos dos componentes principais na tira ainda estavam funcionais, mas não constitui uma garantia de que a amostra foi corretamente aplicada e não representa um controlo positivo da amostra.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Resumo do desempenho

	VIH	Sífilis
Sensibilidade de diagnóstico	99,80%	90,00%*
Sensibilidade clínica	99,91%	99,67%
Especificidade de diagnóstico	100,00%	99,90%
Especificidade clínica	99,67%	99,72%

*A sensibilidade de diagnóstico em amostras de pacientes coinfectados com VIH/sífilis foi menor do que em amostras clínicas de pacientes não coinfectados.

- 1) Sensibilidade do diagnóstico
Foram realizados estudos de desempenho clínico por dois centros de avaliação externa, o Instituto de Medicina Tropical na Bélgica e a Cruz Vermelha Alemã na Alemanha.
- 1) Amostras reativas anti-VIH-1 e anti-VIH-2
400 amostras reativas anti-VIH-1, entre as quais 40 amostras reativas de subtipo não-B e 100 amostras reativas de anti-VIH-2, foram testadas no Instituto de Medicina Tropical, Bélgica. A sensibilidade do diagnóstico para deteção de anticorpos de anti-VIH, calculada em 500 amostras reativas, é de 99,8%.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Não reativo para VIH	Reativo para VIH	Sensibilidade (IC de 95%)
Reativo para anti-VIH-1	1	259	
Reativo para anti-VIH-1 subtipo não-B	0	40	
Reativo para anti-VIH-1 e anti-TP	0	100	
Reativo para anti-VIH-2	0	100	
Total	1	499	99,8% (98,9 - 100%)

- 2) Amostras reativas de anti-*Treponema pallidum*
150 amostras reativas de anti-*Treponema pallidum*, entre as quais 100 amostras reativas de anti-VIH-1 e 50 não reativas de anti-VIH-1, foram testadas no Instituto de Medicina Tropical, Bélgica. A sensibilidade do diagnóstico para deteção de anticorpos de anti-*Treponema pallidum*, calculada em 150 amostras reativas confirmadas, é de 90,0%.

Bioline™ HIV/Syphilis Duo			
	Não reativo para sífilis	Reativo para sífilis	Sensibilidade (IC de 95%)
Reativo para anti-VIH-1	13	87	
Não reativo para anti-VIH-1	2	48	
Total	15	135	90,0% (84 - 94,3%)

2. Especificidade do diagnóstico

No total, foram testadas 1.000 amostras de plasma EDTA e 500 amostras de sangue total de doadores de sangue. As amostras eram originárias de 2 locais de colheita na Alemanha, Frankfurt e Kassel.

		HIV		Syphilis	
		Não reativo	Reativo	Não reativo	Reativo
Doadores de sangue	Plasma EDTA	1.000	0	1.000	0
	Sangue total	500	0	499	1
Sensibilidade (IC de 95%)		100% (99,7 - 100%)		99,9% (99,6 - 100%)	

3. Laboratórios no Gana, México, Laos, Togo, Quênia e Mianmar participaram na avaliação durante 2012–2013. Soros caracterizados de cada local usando ensaio de aglutinação de partículas *T. pallidum* ou ensaio de hemaglutinação de *T. pallidum* e ensaio imunoenzimático de VIH, testes rápidos Western blot e/ou de anticorpos de VIH.

1) Desempenho dos laboratórios para detecção de anti-VIH

País	Ano	n	Verdadeiros reativo	Falsos reativo	Falsos não reativo	Verdadeiros não reativo	Estimativa da sensibilidade (IC de 95%)	Estimativa da especificidade (IC de 95%)
Gana	2012	400	250	0	0	150	100% (98,54-100%)	100% (97,57-100%)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100% (98,20-100%)	100% (96,61-100%)
Mianmar	2013	245	114	1	0	130	100% (96,82-100%)	99,24% (95,82-99,98%)
Quênia	2013	698	345	0	1	352	99,71% (98,40-99,99%)	100% (98,96-100%)
México	2013	527	158	0	0	369	100% (97,69-100%)	100% (99,01-100%)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100% (93,28-100%)	97,09% (91,72-99,40%)
Total	-	2.336	1.123	4	1	1.208	99,91% (99,51-100%)	99,67% (99,16-99,91%)

2) Desempenho dos laboratórios para detecção de anti-*Treponema pallidum*

País	Ano	n	Verdadeiros reativo	Falsos reativo	Falsos não reativo	Verdadeiros não reativo	Estimativa da sensibilidade (IC de 95%)	Estimativa da especificidade (IC de 95%)
Gana	2012	400	250	1	0	149	100% (98,54-100%)	99,33% (96,34-99,98%)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100% (95,89-100%)	99,35% (96,41-99,98%)
Mianmar	2013	200	74	1	1	124	98,67% (92,79-99,97%)	99,20% (95,62-99,98%)
Quênia	2013	698	85	0	0	613	100% (95,75-100%)	100% (99,40-100%)
México	2013	414	106	1	1	306	99,07% (94,90-99,98%)	99,67% (98,20-99,99%)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100% (54,07-100%)	100% (96,38-100%)
Total	-	2.059	609	4	2	1.444	99,67% (98,82-99,96%)	99,72% (99,29-99,92%)

4. Sensibilidade em painéis de seroconversão

Foram testados 30 painéis de seroconversão de VIH comercialmente disponíveis demonstrando como a detecção precoce pode ser obtida com o teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo. 20 painéis de anticorpos contra o VIH (pertencentes a 62 amostras de seroconversão precoce) eram do Instituto de Medicina Tropical e 10 painéis (pertencentes a 12 amostras de seroconversão precoce) eram do Instituto Paul-Ehrlich. O desempenho do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo em painéis de seroconversão é comparável com outros testes rápidos e de rastreio de anti-VIH-1/2 com marcação CE.

5. Especificidade analítica

• Reatividade cruzada

Os seguintes 16 potenciais patógenos com reatividade cruzada não tiveram qualquer efeito nos resultados de teste do Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anti-HBs	VEB	VIH (para linha “SYP”)	Sífilis (para linha “HIV”)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	VHA	HTLV	Toxoplasma
Clamídia	HBsAg	Gripe	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	VHC	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Substâncias interferentes

As seguintes 9 substâncias não tiveram qualquer efeito nos resultados de teste do Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

: Mulheres grávidas, colesterol elevado (245 mg/dL), bilirrubina elevada (1,4 mg/dL), fator reumatoide (28 UI/mL), lipêmicas, hemolisadas, autoimune, cirrose alcoólica, gravidez múltipla

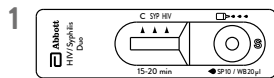
• Substâncias farmacêuticas

Não houve interferência significativa com os seguintes 25 medicamentos no Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Todos os medicamentos foram testados a concentrações de 250 µg/ml.

Abacavir	Colecalciferol	Ácido fólico	Ácido L-ascórbico	Pantoprazol
Acetaminofeno	Ciclobenzaprina	Hidroclorotiazida	Sulfato de magnésio	Pirazinamida
Ácido acetilsalicílico	Darunavir	Ibuprofeno	Metformina	Rifampicina
Amoxicilina	Diclofenac	Cloreto de ferro	Naproxeno	Ritonavir
Aspirina	Ergocalciferol	Isoniazida	Nevirapina	Ácido salicílico

6. A reprodutibilidade do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo foi demonstrada por estudos intraensaio, entre ensaios e de lote-para-lote utilizando painéis de referência internos. Todos os valores foram idênticos aos critérios de aceitação dos painéis de referência.

PREPARAÇÃO



Abra a bolsa de folha de alumínio e procure o seguinte:

1. Dispositivo de teste
2. Dessecante

Em seguida, coloque uma etiqueta no dispositivo com o identificador do paciente.

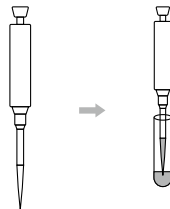
● SP10 / WB20µl : 10 µL de amostra de plasma ou soro ou 20 µL de amostra de sangue total

□ : Diluente de ensaio 3 gotas

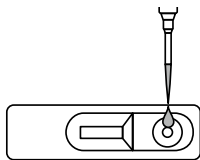
PROCEDIMENTO DO TESTE

I. Amostra de sangue (por punção venosa), plasma ou soro

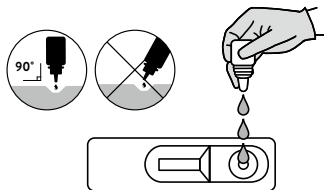
- 1** Utilizando uma micropipeta, efetue a colheita de plasma ou soro: amostra de **10 µL**
ou
sangue total: amostra de **20 µL**



- 2** Deite
10 μL de amostra de plasma ou soro
ou
20 μL de amostra de sangue total
no poço de amostra marcado com “S”.



- 3** Deite **3 gotas** (aproximadamente 100 μL) de diluente do ensaio no poço de amostra marcado com “S”. Segure o frasco na vertical durante a dispensação. Não deixe a ponta do frasco tocar no dispositivo de modo a evitar a contaminação cruzada.

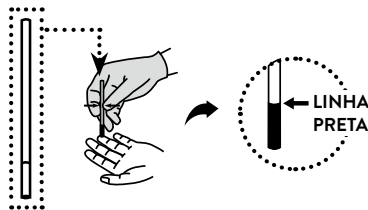
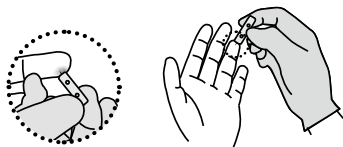
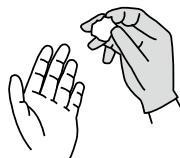


- 4** Interprete os resultados do teste 15 - 20 minutos após adicionar o diluente do ensaio. Efetuar a leitura fora deste intervalo de tempo (antes dos 15 minutos ou após os 20 minutos) pode fornecer resultados incorretos.

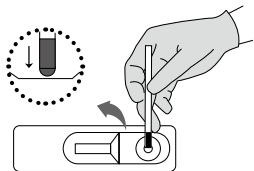


II. Amostra de sangue (com uma lanceta)

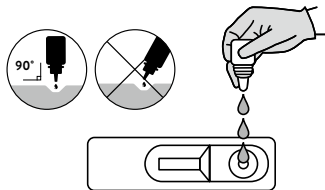
- 1** Limpe a área a lancetar com uma compressa com álcool.
- 2** Aperte a ponta do dedo e, em seguida, pique a lateral do dedo com a lanceta esterilizada fornecida. Limpe a primeira gota de sangue. Em seguida, elimine a lanceta em segurança imediatamente após a utilização.
- 3** Com uma nova pipeta capilar de **20 µL**, mergulhe a extremidade aberta na gota de sangue seguinte e, em seguida, liberte a pressão para colher o sangue para a pipeta capilar até à linha preta.



- 4** Deite **20 μL** de amostra de sangue total colhida no poço de amostra marcado com “S”. Toque ligeiramente com a pipeta capilar no bloco da amostra durante a dispensação.



- 5** Deite **3 gotas** (aproximadamente 100 μL) de diluente do ensaio no poço de amostra marcado com “S”. Segure o frasco na vertical durante a dispensação. Não deixe a ponta do frasco tocar no dispositivo de modo a evitar a contaminação cruzada.



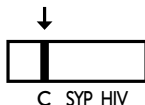
- 6** Interprete os resultados do teste 15 - 20 minutos após adicionar o diluente do ensaio. Efetuar a leitura fora deste intervalo de tempo (antes dos 15 minutos ou após os 20 minutos) pode fornecer resultados incorretos.



INTERPRETAÇÃO

Não reativo

A presença de apenas uma banda de cor roxa na posição da linha de controlo (C) indica um resultado não reativo.

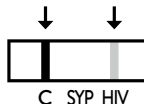
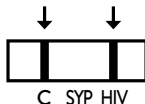


Reativo

⚠ Atenção: a presença de qualquer linha de teste, mesmo sendo muito tênue, significa que o resultado é considerado reativo.

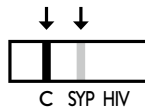
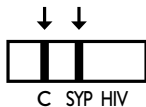
Reativo ao VIH-1/2

Presença de ambas as linhas “C” e “HIV”



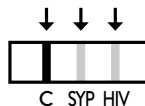
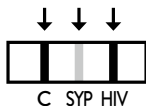
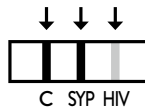
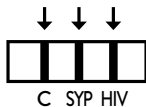
Reativo a sífilis

Presença de ambas as linhas “C” e “SYP”



Reativo ao VIH-1/2 e a sífilis

Presença de linhas “C”, “HIV” e “SYP”

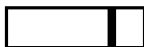


Inválido

A ausência da linha de controlo (C) e/ou a presença de uma mancha rosa/roxa na janela de resultados indica um resultado inválido. As instruções podem não ter sido seguidas corretamente ou o teste pode ter-se deteriorado. Recomenda-se que a amostra seja novamente testada utilizando um novo dispositivo de teste.



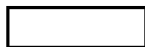
C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Renúncia do produto:

Embora tenham sido tomadas todas as precauções para garantir a capacidade e exatidão de diagnóstico deste produto, o mesmo é utilizado fora do controlo do fabricante e distribuidor, pelo que os resultados dos testes poderão ser afetados em conformidade com fatores ambientais e/ou erros dos utilizadores. A pessoa a quem se aplica o diagnóstico deve consultar um médico para confirmar posteriormente o resultado.

Aviso:

Os fabricantes e os distribuidores deste produto não se responsabilizam por quaisquer perdas diretas, indiretas ou consequenciais, compensações, reclamações, custos ou danos resultantes ou relacionados com um diagnóstico incorreto, seja este reativo ou não reativo, aquando da utilização do produto.

GLOSSARY OF SYMBOLS / GLOSSAIRE DES SYMBOLES / GLOSARIO DE SÍMBOLOS / GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

	Temperature limitation Limites de température Limitaciones de temperatura Limites de temperatura		Lot Number No. de lot Número de lote Número de lote
	For <i>in vitro</i> diagnostic use only Pour diagnostic <i>in vitro</i> uniquement Solo para uso de diagnóstico <i>in vitro</i> Somente para uso de diagnóstico <i>in vitro</i>		Catalog Number Code produit Número de referencia Número de Catálogo
	Do not reuse Usage unique No reutilizar Não reutilizar		Contains sufficient for X tests Permet de réaliser X tests Contenido suficiente para X pruebas Contém o suficiente para X testes
	Date of manufacture Date de fabrication Fecha de fabricación Data de fabrico		Instructions for use Attention, voir mode d'emploi Atención, ver instrucciones de uso Atenção, ver Instruções de uso
 YYYY.MM.DD	Use By Date de péremption Fecha de caducidad Utilizar até		Manufacturer Fabricant Fabricante Fabricante

GLOSSARY OF SYMBOLS / GLOSSAIRE DES SYMBOLES / GLOSARIO DE SÍMBOLOS / GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

	Keep away from sunlight Conserver à l'abri de la lumière du soleil Manténgase fuera de la luz del sol Manter afastado da luz solar		Keep dry Conserver au sec Manténgase seco Conservar seco
	Biological Risks Risques biologiques Riesgos biológicos Riscos biológicos		Do not use if package is damaged Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé No utilizar si el envase está dañado Não utilizar se a embalagem estiver danificada
	Caution Attention Precaución Atenção		

**BIBLIOGRAPHY OF SUGGESTED READING /
BIBLIOGRAPHIE SUGGÉRÉE /
BIBLIOGRAFÍA DE LECTURA RECOMENDADA /
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Miller JN : Value and limitation of nontreponemal and treponemal tests in the laboratory diagnosis of syphilis. Clin. Obstet Gynecol 18: 191-203, 1975.
2. Lefevre J-C, Bertrand M-A, Baogriaud R : Evaluation of Captia enzyme immunoassays for detection of immunoglobulins G and M to *Treponema pallidum* in syphilis. J Clin Microbiol 28 : 1704-1707, 1990.
3. V.S. Ivanov, Z.K. Suvorova, L.D. Tchikin, A.T. Kozitch and V.T. Ivanov: Effective method for synthetic peptide immobilization that increases the sensitivity and specificity of ELISA procedures Journal of Immunological Methods, 153 (1992) 229-233.
4. Mi Jin Sohn, Young Hae Chong, Ji Eun Chang, Young Ik Lee: Overexpression and simple purification of human immunodeficiency virus-1 gag epitope derived from a recombinant antigen in *E. coli* and its use in ELISA. Journal of Biotechnology 34 (1994) 149-155.
5. Laboratory diagnostics for HIV Infection. Butto S. et al. Centro Nazionale AIDS, Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italy. Ann Ist Super Sanita. 2010 Vol. 46 no.1: 24-33.
6. HIV Diagnostic Testing: Evolving Technology and Testing Strategies. Daskalakis D. et al. 2011. New York University Medical Center, USA. Top Antivir Med. 2011 Vol. 19 (1): 18-22.
7. Laboratorial Diagnosis of Syphilis, Syphilis – Recognition, Description and Diagnosis. 2011 Neuza Satomi Sato et al. (Ed.), ISBN: 978-953-307-554-9, InTech.
8. The laboratory diagnosis of Syphilis. 2005 Ratnam et al. Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 16 No 1 January/February 2005.
9. O'Connell RJ, Merritt TM, Malia JA, et al. Performance of the OraQuick Rapid Antibody Test for Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Patients with Various Levels of Exposure to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41(5):2153-2155.
10. O'Connell RJ, Agan BK, Anderson SA, et al. Sensitivity of the Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test Using Samples from Human Immunodeficiency Virus Type 1-Positive Individuals with Various Levels of Exposure to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44(5): 1831-1833.
11. Websites For Peer reviews
 - [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(15\)00201-5/references](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292(15)00201-5/references)
 - http://sti.bmj.com/content/89/Suppl_1/A56.1
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908677>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734088>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339379>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391806>



Abbott Diagnostics Korea Inc.

65, Borahagal-ro, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17099,
Republic of Korea

Tel : 82-31-899-2800 | Fax : 82-31-899-2840

abbott.com/poct

Date issued : 2019. 10
06FK30/06FK35-04-A0

© 2019 Abbott. All rights reserved.

All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners.

2.2 IFU for product code 06FK37



REF 06FK37

Bioline™
HIV/Syphilis Duo

Antibodies to HIV-1/2 and *Treponema pallidum* Test
Test des anticorps du VIH-1/2 et du *Treponema pallidum*
Prueba para anticuerpos de HIV-1/2 y *Treponema pallidum*
Anticorpos para teste de HIV-1/2 e *Treponema pallidum*

INTENDED USE

The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test is a rapid, qualitative test for the detection of antibodies to all isotypes (IgG, IgM, IgA) specific to HIV-1 including subtype-O, HIV-2 and Syphilis (*Treponema pallidum*) in human serum, plasma or whole blood. The Bioline™ HIV/Syphilis Duo is intended only for professional use, and for *in vitro* diagnostic use. This test may not be suitable for diagnosis of early infection or blood donation screening. Reactive specimens should be confirmed by a supplemental assay such as ELISA or Western Blot for antibodies to HIV-1/HIV-2 and the treponemal test (e.g. TPPA, TPHA) and non-treponemal test (e.g. RPR and VDRL) for antibodies to *T. pallidum*.

INTRODUCTION

HIV (Human Immunodeficiency Virus) is recognized as the etiologic agent of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). The virus is transmitted by sexual contact, exposure to infected blood, certain body fluids or tissues, and from mother to fetus or child during the perinatal period. HIV-1 has been isolated from patients with AIDS and AIDS related complex, and from healthy persons with high potential risk of developing AIDS. Patients with HIV-2 are found primarily in parts of West Africa. Its course is marked by increasing levels of viral replication and the emergence of more virulent viral strains. HIV-1 and HIV-2 are similar in their morphology, cell tropism, host interaction and generic structure. Serological studies have determined that HIV-1 and HIV-2 have multiple common epitopes in core antigens but much less so in the envelope antigens. This clinical diagnosis of HIV may include the detection of antibodies to HIV-1/2 in human plasma or serum by immunoassay. The presence of HIV can be identified by detection of antibodies to HIV 1/2 in human serum, plasma and whole blood by immunoassay. This advanced assay utilizes recombinant antigens targeted against immunogenic proteins. The major immunoreactive antigens of these proteins are HIV-1 gp41, p24 and HIV-2 gp36.

The spirochetal bacillus *Treponema pallidum* (TP) is the causative agent of the venereal disease syphilis. The presence of TP can be identified by detection of antibodies to TP in human blood by immunoassay. This advanced assay utilizes recombinant antigens targeted against immunogenic TP membrane proteins.⁷

TEST PRINCIPLE

The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test is a solid phase immunochromatographic assay for the qualitative, simultaneous detection of antibodies to all isotypes (IgG, IgM, IgA) specific to HIV-1/2 and/or *Treponema pallidum* in human serum, plasma or whole blood. The Bioline™ HIV/Syphilis Duo contains a nitrocellulose membrane strip with two pre-coated test line regions. Test line region HIV is pre-coated with recombinant HIV-1 capture antigen (gp41), recombinant HIV-2 capture antigen (gp36) and recombinant HIV-sub O antigen; test line region SYP is pre-coated with recombinant *Treponema pallidum* antigens (17KDa). When specimen and assay diluent is added to the specimen pad, it moves across the antigen-colloid gold conjugate pad. This mixture continues to migrate through the solid phase to the immobilized antigen on the membrane and forms a visible line. This antigen-antibody-antigen gold particle complex forms with high degree

of sensitivity and specificity. If antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 are present in the specimen, the antibodies bind to the antigen-colloid gold and to the immobilized recombinant antigens, forming visible HIV and C lines in the window. If antibodies to syphilis are present in the specimen, the antibodies bind to the antigen-colloid gold and to the immobilized recombinant antigens, forming visible SYP and C lines in the window. If antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 and TP are undetectable, the antigen-colloid gold flows past the window and one control line appears in the window.

MATERIALS PROVIDED AND ACTIVE INGREDIENTS OF MAIN COMPONENTS

1. The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test kit contains the following items to perform the assay:
 - 25 Test devices with desiccant in individual foil pouches
 - Assay diluent (1 x 4 ml/vial) 
 - 25 Capillary pipettes (20 µl), 25 Safety lancets, 25 Alcohol swabs
 - 1 Instructions for use
2. Active ingredients of main components:

1 test strip includes:	Assay diluent includes:
- Gold conjugates: Recombinant HIV-1 antigen – gold colloid (0.029±0.006 µg), Recombinant HIV-2 antigen – gold colloid (0.043±0.009 µg), Recombinant Treponema pallidum antigen – gold colloid (0.017±0.003 µg), Chicken IgY– gold colloid (0.038±0.008 µg) - Test line HIV: Recombinant HIV-1 antigen (gp41) (0.384±0.077 µg), Recombinant HIV-2 antigen (gp36) (0.640±0.128 µg), Recombinant HIV – sub O antigen (0.224±0.045 µg) - Test line SYP: Recombinant Treponema pallidum antigen (17kDa) (0.480±0.096 µg) - Control line: Mouse monoclonal anti-chicken IgY (0.640±0.128 µg)	- 20 mM Tris-HCl buffer (100 mM) - Tricine (100 mM) - Casein (0.2 w/v%) - Proclin™ 300 (0.05 w/v%) - Sucrose (5 w/v%) - Sodium azide (0.01 w/v%)

- Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008:

Product identifier	Trade name	Bioline™ HIV/Syphilis Duo Assay diluent		
	Hazardous substance	Proclin™ 300 (5-chloro-2-methyl-4- isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1), CAS No. 55965-84-9)		
Classification		Skin sensitization Category 1	Signal Word	Warning
Hazard Pictogram			Hazard Statement	H317: May cause an allergic skin reaction
Precautionary statements				
Prevention	P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapours/spray			
	P272: Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace			
Response	P280: Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection			
	P302+P352: IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water			
	P321: Specific treatment			
	P333+P313: If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention			
Disposal	P363: Wash contaminated clothing before reuse			
	P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulation			

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Micropipette, Protective gloves, Timer, Biohazard container

KIT STORAGE AND STABILITY

- The test kit should be stored at a temperature between 1 °C and 30 °C. Do not freeze the kit or its components. Assay diluent cap should be kept firmly sealed between each use.
- Assay diluent may be opened and resealed for each assay. It is stable until expiration date if kept at 1 - 30 °C.
- The test device is sensitive to both heat and humidity. Perform the test immediately after removing the test device from the foil pouch.

4. Do not use the test kit beyond its expiration date. The shelf life of the kit is as indicated on the outer package.
5. Do not use the test kit if the pouch is damaged or the seal is broken.

WARNINGS

1. The test devices are for *in vitro* diagnostic use only. Do not reuse the test device.
2. The instructions must be followed exactly to achieve accurate results. Any individual performing an assay with this product must be trained in its use and must be proficient.
3. Do not use the pipette by mouth, smoke, drink, eat, apply cosmetics, or handle contact lenses in areas where specimens or kit components are being handled.
4. Wear protective gloves while handling specimens and wash hands thoroughly afterwards.
5. Clean up spills thoroughly using an appropriate disinfectant.
6. Decontaminate and dispose of all specimens, reaction kits and potentially contaminated materials in a biohazard container as if they were infectious waste.
7. Do not mix or interchange different specimens.
8. Do not eat the desiccant from the foil pouch.
9. Avoid splashing or aerosol formation of specimen and assay diluent.
10. Do not mix or interchange components among different lots or those for other products.
11. Do not drink assay diluent.
12. Care should be taken to avoid contamination of the bottle nozzle when dropping assay diluent into the specimen well.
13. The assay diluent contains a proprietary antimicrobial agent, sodium azide, which presents no hazard to the user if normal laboratory safety precautions are followed. If contact with assay diluent to the eyes and/or skin, wash affected area with soap and water immediately. If irritation or signs of toxicity occur, seek medical attention.
14. The assay diluent contains sodium azide, which may react with lead or copper plumbing to form highly explosive metal azide compounds. When disposing of these reagents through plumbing fixtures, flush with a large volume of water to prevent azide build-up in drains.
15. Safety data sheet available for professional user on request.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

1. Whole blood

[Collection by venipuncture]

- Using venipuncture, draw whole blood into the collection tube (containing anticoagulants including heparin, EDTA and sodium citrate).
- If the blood specimen is not immediately tested, it must be refrigerated at 2 - 8 °C.
- If stored at 2 - 8 °C, the blood specimen must be tested within 3 days of refrigeration.
- Do not use a blood specimen stored for more than 3 days; it can cause a nonspecific reaction.
- Bring blood specimens to room temperature (15 - 30 °C) prior to use.

[Collection using a lancet]

- Clean the area to be lanced with an alcohol swab.
- Squeeze the fingertip then prick the lateral side of the finger with a lancet provided. Wipe away the first blood drop. Then, safely dispose of the lancet immediately after.
- Immerse the open end of a new 20 µl capillary pipette in the next blood drop and release the pressure to draw blood into the capillary pipette up to the black line.

2. Plasma or serum

- If plasma or serum specimens are not tested immediately, they must be refrigerated at 2 - 8 °C. For storage period longer than 2 weeks, freezing (below -20 °C) is required. Bring plasma or serum specimens to room temperature (15 - 30 °C) prior to use.
- Plasma or serum specimens containing a precipitate may yield inconsistent test results. Such specimens must be clarified prior to assaying.

[Plasma]

- Using venipuncture, draw whole blood into the collection tube (containing anticoagulants including heparin, EDTA and sodium citrate) then centrifuge the tube to generate a plasma specimen.

[Serum]

- Using venipuncture, draw whole blood into the collection tube (NOT containing anticoagulants) then leave for 30 minutes to allow blood coagulation to occur. Centrifuge the tube to generate a serum specimen.

*Anticoagulants including heparin, EDTA and sodium citrate do not affect the test result. Use of other anticoagulants has not been validated. Their use may affect the test result.

TEST PROCEDURE (REFER TO FIGURE)

1. Allow all kit components and specimens to reach a temperature between 15 °C and 30 °C prior to testing.
2. Remove the test device from foil pouch and place it on a flat, dry surface. Label the test device with a patient identifier.
3. [Using a micropipette]
Dispense 10 µl of plasma or serum specimen or dispense 20 µl of whole blood specimen into the specimen well marked "S".
Or,
[Using a capillary pipette]
Dispense 20 µl of drawn whole blood specimen into the specimen well marked "S".
 **Caution:** Lightly touch the capillary pipette to the specimen pad while dispensing.
4. Dispense 3 drops (approximately 100 µl) of assay diluent into the specimen well marked "S".
 **Caution:** Do not let bottle nozzle touch device in order to avoid cross-contamination. Hold bottle vertically while dispensing. If you do not hold the bottle vertically, it can lead to inaccurate results. Exactly, 3 drops should be added. Adding more than 3 drops may result in reddish color background or an invalid result.
5. As the test begins to work, you will see purple color move across the result window in the center of the test device.
6. Interpret test results 15 - 20 minutes after adding assay diluent. Do not read after 20 minutes.
 **Caution:** If the test result is not legible after 15 minutes due to high background color, read again later but within 20 minutes of adding the diluent. Reading outside of this time frame (before 15 min or after 20 min) may provide false results.

TEST INTERPRETATION (REFER TO FIGURE)

The characters "HIV", "SYP" and "C" are printed on the test device. They correspond to the positions of the HIV, Syphilis and control lines in the test window.

- **Nonreactive result:**

The presence of only one purple colored line (C) within the result window indicates a nonreactive result.

- **Reactive result:**

 **Caution:** The presence of any test line, no matter how faint, the result is considered reactive.

- 1) HIV-1/2 reactive: The presence of both test line HIV and the control line (C) indicates a reactive result for anti-HIV-1/2.
- 2) Syphilis reactive: The presence of both test line SYP and the control line (C) indicates a reactive result for anti-*Treponema pallidum*.
- 3) HIV-1/2 and Syphilis reactive: The presence of test line HIV, test line SYP and the control line (C) indicates reactive result for both anti-HIV-1/2 and anti-*Treponema pallidum*.

- **Invalid result:**

Absence of the control line (C) and/or presence of a pink/purple smear in the result window indicate an invalid result. Instructions may not have been followed correctly or the test may have deteriorated. It is recommended that the specimen be retested using a new test device.

TEST LIMITATIONS

1. A reactive result with the Bioline™ HIV/Syphilis Duo test indicates presence of antibodies to *Treponema pallidum*. A reactive result alone is insufficient for diagnosis of Syphilis infection. Results must be interpreted along with other clinical information available to the physician.
2. A reactive result may indicate infection with HIV-1/2. Immunochromatographic testing alone cannot be used to diagnose AIDS. An AIDS diagnosis can only be made in a clinical setting if an individual meets the case definition for AIDS established by the Centers for Disease Control (CDC). Reactive specimens should be confirmed by a supplemental assay such as ELISA or Western Blot test.
3. A nonreactive result does not eliminate the possibility of infection with HIV-1/2 and/or *Treponema pallidum*. The specimen may contain low levels of antibodies that cannot be detected by Bioline™ HIV/Syphilis Duo. If a test result is nonreactive and clinical symptoms persist, additional testing using other clinical methods is recommended.
4. Some known HIV-infected persons taking antiretroviral medication have been shown to produce false negative results when tested by rapid diagnostic tests.^{9,10}
5. Where clinical presentation or other data would suggest an inconsistent test result then the individual should be tested by nucleic acid testing (NAT) technologies immediately and/or retested for antibodies to HIV after more than 21 days since the original testing.

INTERNAL QUALITY CONTROL

The Bioline™ HIV/Syphilis Duo test device has test line HIV, test line SYP and the control line C on the surface of the device. The lines are not visible before applying a specimen. The control line is used for procedural control and shows that the diluent has been applied successfully and that the active ingredients of main components on the strip are functional, but is not a guarantee that the specimen has been properly applied and does not represent a reactive specimen control.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Performance Summary

Total	HIV	Syphilis
Diagnostic Sensitivity	99.8 %	90.0 %*
Clinical Sensitivity	99.91 %	99.67 %
Diagnostic Specificity	100 %	99.93 %
Clinical Specificity	99.67 %	99.72 %

*Diagnostic Sensitivity on HIV/Syphilis co-infected patient specimens was lower than on clinical specimens not co-infected.

1. Diagnostic sensitivity

Clinical performance studies were performed by two external evaluation centres, the Institute of Tropical Medicine in Belgium and the German Red Cross in Germany.

1) Anti-HIV-1 and anti-HIV-2 reactive specimens

400 anti-HIV-1 reactive specimens, among which 40 non-B subtype and 100 anti-HIV-2 reactive specimens were tested in the Institute of Tropical Medicine, Belgium. The Diagnostic Sensitivity for anti-HIV antibody detection, calculated on 500 reactive specimens, is 99.8%.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	HIV nonreactive	HIV reactive	Sensitivity (95 % CI)
Anti-HIV-1 reactive	1	259	
Anti-HIV-1 reactive non-B subtype	0	40	
Anti-HIV-1 and anti-TP reactive	0	100	
Anti-HIV-2 reactive	0	100	
Total	1	499	99.8 % (98.9 - 100 %)

2) Anti-*Treponema pallidum* reactive specimens

150 anti-*Treponema pallidum* reactive specimens, among which 100 anti-HIV-1 reactive and 50 anti-HIV-1 nonreactive specimens were tested in the Institute of Tropical Medicine, Belgium. The Diagnostic Sensitivity for anti-*Treponema pallidum* antibody detection, calculated on 150 confirmed reactive specimens is 90.0%.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Syphilis nonreactive	Syphilis reactive	Sensitivity (95 % CI)
Anti-HIV-1 reactive	13	87	
Anti-HIV-1 nonreactive	2	48	
Total	15	135	90.0 % (84.0 - 94.3 %)

2. Diagnostic specificity

In total 1,000 EDTA plasma and 500 whole blood specimens from blood donors were tested. The specimens originated from 2 collection sites in Germany; Frankfurt and Kassel.

		HIV		Syphilis	
		Nonreactive	Reactive	Nonreactive	Reactive
Blood donors	EDTA Plasma	1,000	0	1,000	0
	Whole blood	500	0	499	1
Specificity (95 % CI)		100 % (99.7 - 100 %)		99.93 % (99.6 - 100 %)	

3. Laboratories in Ghana, Mexico, Laos, Togo, Kenya, and Myanmar participated in the evaluation during 2012–2013. Each site characterized sera using *T. pallidum* particle agglutination assay or *T. pallidum* hemagglutination assay and HIV enzyme immunoassay, Western Blot, and/or HIV antibody rapid tests.

1) Laboratory Performance for Detection of Anti-HIV

Country	Year	n	True Reactive	False Reactive	False Nonreactive	True Nonreactive	Sensitivity Estimate (95 % CI)	Specificity Estimate (95 % CI)
Ghana	2012	400	250	0	0	150	100 % (98.54 - 100 %)	100 % (97.57 - 100 %)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100 % (98.20 - 100 %)	100 % (96.61 - 100 %)
Myanmar	2013	245	114	1	0	130	100 % (96.82 - 100 %)	99.24 % (95.82 - 99.98 %)
Kenya	2013	698	345	0	1	352	99.71 % (98.40 - 99.99 %)	100 % (98.96 - 100 %)
Mexico	2013	527	158	0	0	369	100 % (97.69 - 100 %)	100 % (99.01 - 100 %)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100 % (93.28 - 100 %)	97.09 % (91.72 - 99.40 %)
Total	-	2,336	1,123	4	1	1,208	99.91 % (99.51 - 100 %)	99.67 % (99.16 - 99.91 %)

2) Laboratory performance for Detection of Anti-*Treponema pallidum*

Country	Year	n	True Reactive	False Reactive	False Nonreactive	True Nonreactive	Sensitivity Estimate (95 % CI)	Specificity Estimate (95 % CI)
Ghana	2012	400	250	1	0	149	100 % (98.54 - 100 %)	99.33 % (96.34 - 99.98 %)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100 % (95.89 - 100 %)	99.35 % (96.41 - 99.98 %)
Myanmar	2013	200	74	1	1	124	98.67 % (92.79 - 99.97 %)	99.20 % (95.62 - 99.98 %)
Kenya	2013	698	85	0	0	613	100 % (95.75 - 100 %)	100 % (99.40 - 100 %)
Mexico	2013	414	106	1	1	306	99.07 % (94.90 - 99.98 %)	99.67 % (98.20 - 99.99 %)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100 % (54.07 - 100 %)	100 % (96.38 - 100 %)
Total	-	2,059	609	4	2	1,444	99.67 % (98.82 - 99.96 %)	99.72 % (99.29 - 99.92 %)

4. Sensitivity on seroconversion panels

30 commercially available HIV seroconversion panels were tested showing how early detection can be obtained with the Bioline™ HIV/Syphilis Duo test. 20 HIV Ab panels (pertaining 62 early seroconversion samples) were from the Institute of Tropical Medicine and 10 panels (pertaining 12 early seroconversion samples) were from the Paul-Ehrlich-Institute. The performance of the Bioline™ HIV/Syphilis Duo test on seroconversion panels is comparable to other CE marked Anti-HIV-1/2 screening and rapid tests.

5. Analytical specificity

• Cross reactivity

The following 16 potential cross-reacting pathogens had no effect on test results of Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anti-HBs	EBV	HIV (to SYP line)	Syphilis (to HIV line)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HAV	HTLV	Toxoplasma
Chlamydia	HBsAg	Influenza	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	HCV	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Interfering substances

The following 9 substances had no effect on test results of Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

: Pregnant women, High cholesterol (245 mg/dL), High bilirubin (1.4 mg/dL), Rheumatoid factor (28 IU/ml), Lipemic, Hemolyzed, Autoimmune, Alcoholic cirrhosis, Multiparous pregnancy

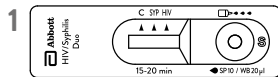
- Pharmaceutical substances

There was no significant interference with the following 25 drugs on Bioline™ HIV/Syphilis Duo. All drugs were tested at concentrations of 250 µg/ml.

Abacavir	Cholecalciferol	Folic acid	L-ascorbic acid	Pantoprazole
Acetaminophen	Cyclobenzaprine	Hydrochlorothiazide	Magnesium sulfate	Pyrazinamide
Acetylsalicylic acid	Darunavir	Ibuprofen	Metformin	Rifampicin
Amoxicillin	Diclofenac	Iron Chloride	Naproxen	Ritonavir
Aspirin	Ergocalciferol	Isoniazid	Nevirapine	Salicylic acid

- Reproducibility of the Bioline™ HIV/Syphilis Duo has been demonstrated by within-run, between-run and batch-to-batch studies using in-house reference panels. All values were identical to reference panel acceptance criteria.

PREPARATION



Open the foil pouch and look for the following:

1. Test device
2. Desiccant

Then, label the device with the patient identifier.

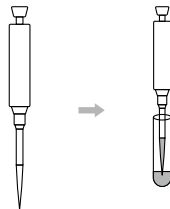
● SP10 / WB 20 µl : Serum 10µl or Plasma 10µl or Whole blood 20 µl

□ ● ● ● : Assay diluent 3 drops

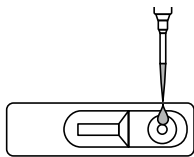
TEST PROCEDURE

I. Blood (by venipuncture), Plasma or Serum specimen

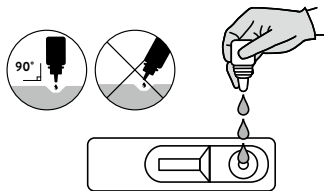
- 1 Using a micropipette draw plasma or serum: **10 µl** specimen
or
whole blood: **20 µl** specimen.



- 2** Dispense
10 μ l of plasma or serum specimen
or
20 μ l of whole blood specimen
into the specimen well marked “S”.



- 3** Dispense **3 drops** (approximately 100 μ l) of
assay diluent into the specimen well marked
“S”. Hold bottle vertically while dispensing.
Do not let bottle nozzle touch device in
order to avoid cross-contamination.

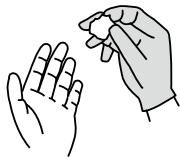


- 4** Interpret test results 15 - 20 minutes after
adding assay diluent. Reading outside of this
time frame (before 15 min or after 20 min)
may provide false results.

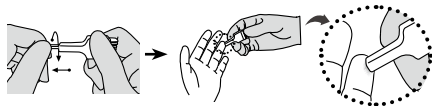


II. Blood specimen (with a lancet)

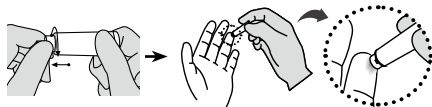
- 1 Clean the area to be lanced with an alcohol swab.



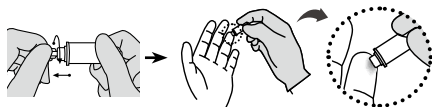
- 2 Squeeze the fingertip then prick the lateral side of the finger with a lancet provided. Wipe away the first blood drop. Then, safely dispose of the lancet immediately after.



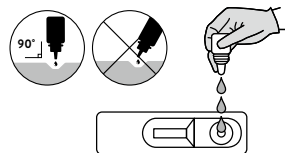
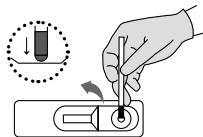
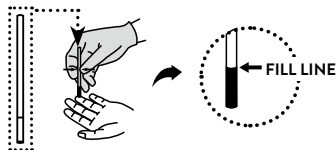
OR



OR



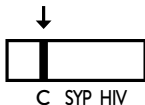
- 3** Immerse the open end of a new **20 μ l** capillary pipette in the next blood drop and release the pressure to draw blood into the capillary pipette up to the black line.
- 4** Dispense **20 μ l** of drawn whole blood specimen in the specimen well marked "S". Lightly touch the capillary pipette to the specimen pad while dispensing.
- 5** Dispense **3 drops** (approximately 100 μ l) of assay diluent into the specimen well marked "S". Hold bottle vertically while dispensing. Do not let bottle nozzle touch device in order to avoid cross-contamination.
- 6** Interpret test results 15 - 20 minutes after adding assay diluent. Reading outside of this time frame (before 15 min or after 20 min) may provide false results.



INTERPRETATION

Nonreactive

The presence of only one purple colored line (C) within the result window indicates a nonreactive result.

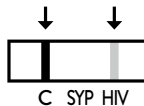
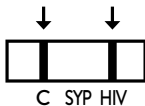


Reactive

⚠ Caution: The presence of any test line, no matter how faint, the result is considered reactive.

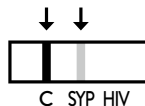
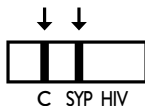
HIV-1/2 Reactive

Presence of both “C” and “HIV” lines



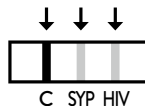
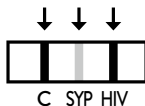
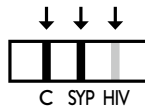
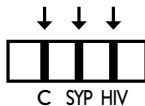
Syphilis Reactive

Presence of both “C” and “SYP” lines



HIV-1/2 and Syphilis Reactive

Presence of “C”, “HIV” and “SYP” lines



Invalid

Absence of the control line (C) and/or presence of a pink/purple smear in the result window indicate an invalid result. Instructions may not have been followed correctly or the test may have deteriorated. It is recommended that the specimen be retested using a new test device.



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Product. Disclaimer:

While every precaution has been taken to ensure the diagnostic ability and accuracy of this product, the product is used outside of the control of the manufacturer and distributor and test results may accordingly be affected by environmental factors and/or user error. The subject of the diagnosis should consult a doctor for further confirmation of the test result.

Warning:

The manufacturers and distributors of this product shall not be liable for any direct, indirect, or consequential losses, liability, claims, costs or damages arising from or related to an incorrect reactive or non-reactive diagnosis using this product.

APPLICATION

Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo est un test qualitatif rapide de détection des anticorps pour tous les isotypes (IgG, IgM, IgA) spécifiques au VIH-1, y compris le sous-type O, au VIH-2 et à la syphilis (*Treponema pallidum*) dans le sérum, le plasma ou le sang total humains. Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo est réservé à un usage professionnel et un usage diagnostique *in vitro*. Ce test peut ne pas être adapté pour le diagnostic d'une infection précoce ou pour un dépistage en vue d'un don de sang. Les échantillons réactifs doivent être confirmés par un test supplémentaire, de type ELISA ou Western Blot pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et le test tréponémique (p. ex. TPPA, TPHA), ainsi que le test non tréponémique (p. ex. RPR et VDRL) pour les anticorps anti-*T. pallidum*.

INTRODUCTION

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est reconnu comme l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Il se transmet par contact sexuel, par exposition à du sang contaminé, par certains fluides ou tissus corporels, et par transmission mère-fœtus ou mère-enfant durant la période périnatale. Le VIH-1 a été isolé chez des patients atteints du SIDA ou du complexe lié au SIDA et chez des sujets sains présentant un risque élevé de développer le SIDA. Les patients porteurs du VIH-2 sont essentiellement originaires d'Afrique occidentale. L'évolution de l'infection est caractérisée par la progression du taux de réplication virale et l'émergence de souches plus virulentes. Le VIH-1 et le VIH-2 sont similaires du point de vue de la morphologie, du tropisme cellulaire, de l'interaction avec l'hôte et de la structure générique. Des études sérologiques ont déterminé que le VIH-1 et le VIH-2 ont plusieurs épitopes en commun dans les antigènes du noyau mais beaucoup moins dans les antigènes de l'enveloppe. Ce diagnostic clinique du VIH peut inclure la détection des anticorps anti-VIH-1/2 dans le plasma ou le sérum humain par immunodosage. La présence du VIH peut être identifiée par la détection d'anticorps anti-VIH-1/2 dans le sérum, le plasma et le sang total humains par immunodosage. Ce test avancé fait appel à des antigènes recombinants dirigés contre les protéines immunogènes. Les principaux antigènes immunoréactifs de ces protéines sont les protéines gp41 et p24 du VIH-1 et la protéine gp36 du VIH-2.

Le bacille spirochète *Treponema pallidum* (TP) est l'agent responsable de la syphilis, une maladie sexuellement transmissible. La présence de TP peut être identifiée par la détection des anticorps anti-TP dans le sang humain par immunodosage. Ce test avancé fait appel à des antigènes recombinants dirigés contre les protéines de la membrane de TP immunogènes.⁷

PRINCIPE DU TEST

Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo est un dosage immunochromatographique en phase solide permettant la détection qualitative simultanée des anticorps pour tous les isotypes (IgG, IgM, IgA) spécifiques au VIH-1/2 et/ou à *Treponema pallidum* dans le sérum, le plasma ou le sang total humains. Le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo contient une bandelette de membrane de nitrocellulose recouverte de deux lignes de test. La région de la ligne de test HIV est recouverte d'antigène de capture du VIH-1 recombinant (gp41), d'antigène de capture

du VIH-2 recombinant (gp36) et d'antigène du VIH du sous-type O recombinant ; la région de la ligne de test SYP est recouverte d'antigènes de *Treponema pallidum* (17KDa) recombinants. Quand un échantillon et du diluant sont ajoutés au tampon d'échantillon, ils traversent le conjugué antigène-or colloïdal. Ce mélange continue à migrer via la phase solide jusqu'à l'antigène immobilisé sur la membrane et forme une ligne visible. Ce complexe antigène-anticorps-particule d'antigène-or se forme avec un degré élevé de sensibilité et de spécificité. Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou VIH-2 sont présents dans l'échantillon, ils se lient au complexe antigène-or colloïdal et aux antigènes recombinants immobilisés, formant des lignes HIV et C visibles dans la fenêtre. Si des anticorps de la syphilis sont présents dans l'échantillon, ils se lient au complexe antigène-or colloïdal et aux antigènes recombinants immobilisés, formant des lignes SYP et C visibles dans la fenêtre. Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou VIH-2 et anti-TP sont indétectables, le complexe antigène-or colloïdal traverse la fenêtre et une ligne de contrôle apparaît dans la fenêtre.

MATÉRIEL FOURNI ET PRINCIPES ACTIFS DES PRINCIPAUX COMPOSANTS

- Le kit de test Bioline™ HIV/Syphilis Duo contient les éléments suivants pour la réalisation du test :
 - 25 dispositifs de test avec agent déshydratant dans des emballages en aluminium individuels
 - Diluant pour le test (1 x 4 ml/flacon) 
 - 25 pipettes capillaires (20 µl), 25 lancettes de sécurité, 25 compresses d'alcool
 - 1 mode d'emploi
- Principes actifs des principaux composants :

1 bandelette de test comprend :	Le diluant du dosage contient :
- Conjugués à l'or : Antigène du VIH-1 recombinant – or colloïdal (0,029±0,006 µg), antigène du VIH-2 recombinant – or colloïdal (0,043±0,009 µg), antigène du <i>Treponema pallidum</i> recombinant – or colloïdal (0,017±0,003 µg), anticorps IgY de poulet – or colloïdal (0,038±0,008 µg) - Ligne de test HIV : Antigène du VIH-1 recombinant (gp41) (0,384±0,077 µg), antigène du VIH-2 recombinant (gp36) (0,640±0,128 µg), antigène du VIH, groupe O, recombinant (0,224±0,045 µg) - Ligne de test SYP : Antigène du <i>Treponema pallidum</i> recombinant (17KDa) (0,480±0,096 µg) - Ligne de contrôle : Anticorps monoclonal de souris anti-IgY de poulet (0,640±0,128 µg)	- Tampon Tris-HCl de 20 mM (100 mM) - Tricine (100 mM) - Caséine (0,2 p/v%) - Proclin™ 300 (0,05 p/v%) - Saccharose (5 p/v%) - Azide de sodium (0,01 p/v%)

- Classification conformément au règlement (CE) N° 1272/2008 :

Identification du produit	Nom commercial	Diluant du dosage Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Substance dangereuse	Proclin™ 300 (5-chloro-2-méthyl-4-isothiazolin-3-one [Numéro CE 247-500-7] et 2-méthyl-2H -isothiazol-3-one [Numéro CE 220-239-6] (3:1), Numéro CAS 55965-84-9)		
Classification		Sensibilisation cutanée ; catégorie 1	Mention d'avertissement	Avertissement
Pictogramme de danger			Mention de danger	H317: Peut provoquer une allergie cutanée
Conseils de prudence				
Prévention	P261 : Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols P272 : Les vêtements de travail contaminés ne doivent pas sortir du lieu de travail P280 : Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage			
Intervention	P302+P352 : EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon P321 : Traitement spécifique P333+P313 : En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin P363 : Laver les vêtements contaminés avant réutilisation			
Élimination	P501 : Éliminer le contenu/récipient conformément aux réglementations locales, régionales, nationales ou internationales			

MATÉRIEL NÉCESSAIRE MAIS NON FOURNI

- Micropipette, gants de protection, minuterie, conteneur pour déchets présentant un danger biologique

STOCKAGE ET STABILITÉ DU KIT

- Le kit de test doit être conservé à une température comprise entre 1 et 30 °C. Ne pas congeler le kit ni les composants. Le capuchon du diluant du test doit rester bien fermé entre deux utilisations.
- Le diluant du test peut être ouvert, puis refermé pour chaque dosage. Il reste stable jusqu'à la date de péremption s'il est conservé à des températures comprises entre 1 et 30 °C.
- La cassette-test est sensible à la chaleur et à l'humidité. Procéder au test immédiatement après avoir retiré la cassette-test de son emballage en aluminium.

4. Ne pas utiliser la cassette-test ni le diluant du dosage au-delà de la date de péremption. La durée de conservation du kit est indiquée sur l'emballage externe.
5. Ne pas utiliser le kit de test si l'emballage individuel est endommagé ou si la fermeture hermétique a cédé.

MISES EN GARDE

1. Les cassettes-tests sont réservées exclusivement à un usage diagnostique *in vitro*. Ne pas réutiliser la cassette-test.
2. Suivre scrupuleusement les instructions pour garantir l'exactitude des résultats. Toute personne voulant réaliser ce test doit être formée à son utilisation et compétente.
3. Ne pas mettre la pipette à la bouche, et ne pas manger, fumer, boire, se maquiller ou toucher des lentilles de contact dans les zones où les échantillons ou les composants du kit sont manipulés.
4. Porter des gants de protection lors de la manipulation des échantillons puis bien se laver les mains.
5. Nettoyer minutieusement tout déversement à l'aide d'un désinfectant approprié.
6. Décontaminer et mettre au rebut tous les échantillons, kits de réaction et matériaux potentiellement contaminés dans un conteneur pour déchets dangereux.
7. Ne pas mélanger ou échanger différents échantillons.
8. Ne pas ingérer l'agent déshydratant contenu dans l'emballage en aluminium.
9. Éviter les éclaboussures ou la formation d'aérosol des échantillons et du diluant.
10. Ne pas mélanger ni échanger des composants provenant de lots différents ou destinés à d'autres produits.
11. Ne pas ingérer le diluant du dosage.
12. Faire preuve de vigilance pour éviter la contamination de l'embout du flacon en faisant tomber les gouttes de diluant du test dans le puits d'échantillon.
13. Le diluant du dosage contient un agent antimicrobien exclusif, de l'azide de sodium, qui ne présente pas de danger pour l'utilisateur si les précautions habituelles du laboratoire sont respectées. Si le diluant du dosage entre en contact avec les yeux ou la peau, rincer immédiatement la zone concernée à l'eau savonneuse. En cas d'irritation ou de signes de toxicité, consulter un médecin.
14. Le diluant du dosage contient de l'azide de sodium, susceptible de réagir avec la tuyauterie en cuivre et en plomb pour former des composés d'azides métalliques hautement explosifs. Lors de l'élimination de ces réactifs par l'installation de la plomberie, rincer abondamment avec de l'eau afin d'empêcher l'accumulation d'azide dans les canalisations.
15. Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour un usage professionnel.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

1. Sang total

[Prélèvement par ponction veineuse]

- Prélever du sang total dans le tube de prélèvement (contenant des anticoagulants, notamment de l'héparine, de l'EDTA et du citrate de sodium) par ponction veineuse.
- Si l'échantillon de sang n'est pas immédiatement testé, il doit être réfrigéré à une température comprise entre 2 et 8 °C.
- Si l'échantillon est conservé entre 2 et 8 °C, il doit être testé dans les 3 jours suivant la réfrigération.
- Ne pas utiliser d'échantillon de sang stocké depuis plus de 3 jours pour éviter une réaction non spécifique.
- Amener les échantillons de sang à température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant utilisation.

[Prélèvement à l'aide d'une lancette]

- Nettoyer la zone de prélèvement avec une compresse d'alcool.
- Presser le bout du doigt et piquer le côté latéral du doigt avec une des lancettes fournies. Essuyer la première goutte de sang. Immédiatement après, jeter la lancette conformément aux règles de sécurité.
- Immerger l'extrémité ouverte d'une pipette capillaire neuve de 20 µl dans la prochaine goutte de sang, puis relâcher la pression pour aspirer le sang dans la pipette capillaire jusqu'au trait noir.

2. Plasma ou sérum

- Si les échantillons de plasma ou de sérum ne sont pas testés immédiatement, ils doivent être réfrigérés à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si la période de stockage doit excéder 2 semaines, les échantillons doivent être congelés (en dessous de -20 °C). Amener les échantillons de plasma ou de sérum à température ambiante (entre 15 et 30 °C) avant utilisation.
- Les échantillons de plasma ou de sérum contenant un précipité peuvent générer des résultats de test incohérents. Ils doivent donc être clarifiés avant réalisation du test.

[Plasma]

- Prélever du sang total dans le tube de prélèvement (contenant des anticoagulants, notamment de l'héparine, de l'EDTA ou du citrate de sodium) par ponction veineuse, puis centrifuger le tube pour obtenir un échantillon de plasma.

[Sérum]

- Prélever du sang total dans le tube de prélèvement (SANS anticoagulant) par ponction veineuse, puis laisser le sang coaguler pendant 30 minutes. Centrifuger le tube pour obtenir un échantillon de sérum.

*Les anticoagulants, notamment l'héparine, l'EDTA et le citrate de sodium, n'ont aucune incidence sur le résultat du test. L'utilisation d'autres anticoagulants n'a pas été validée. Il est possible qu'elle ait une incidence sur le résultat du test.

RÉALISATION DU TEST (VOIR L'ILLUSTRATION)

1. Laisser tous les composants du kit et les échantillons atteindre une température comprise entre 15 et 30 °C avant de procéder au test.
2. Sortir le dispositif de test de l'emballage en aluminium et le placer sur une surface plane et sèche. Apposer une étiquette indiquant l'identifiant du patient sur le dispositif de test.
3. [Avec une micropipette]
Déposer 10 µl d'échantillon de plasma ou de sérum ou déposer 20 µl d'échantillon de sang total dans le puits d'échantillon marqué « S ».
Ou,
[Avec une pipette capillaire]
Déposer 20 µl d'échantillon de sang total prélevé dans le puits d'échantillon marqué « S ».
 **Attention** : appuyer légèrement la pipette capillaire sur le tampon d'échantillon au moment de déposer l'échantillon.
4. Déposer 3 gouttes (environ 100 µl) de diluant dans le puits d'échantillon marqué « S ».
 **Attention** : ne pas mettre le col du flacon en contact avec le dispositif afin d'éviter toute contamination croisée. Tenir le flacon à la verticale au moment de déposer le diluant. Si le flacon n'est pas maintenu à la verticale, les résultats obtenus risquent d'être inexacts. Il faut ajouter très exactement 3 gouttes. L'ajout de plus de 3 gouttes peut donner un fond rougeâtre ou provoquer un résultat non valide.
5. Une bande de couleur violette traverse la fenêtre de résultat, au centre du dispositif de test, au fur et à mesure du déroulement du test.
6. Interpréter les résultats du test 15 à 20 minutes après l'ajout du diluant. Ne pas attendre plus de 20 minutes pour lire les résultats.
 **Attention** : si le résultat du test n'est pas lisible au bout de 15 minutes en raison d'un bruit de fond élevé, retenter la lecture ultérieurement, mais pas plus de 20 minutes après l'ajout du diluant. Toute lecture en dehors de cette période (avant 15 minutes ou après 20 minutes) peut donner lieu à des résultats erronés.

INTERPRÉTATION DU TEST (VOIR L'ILLUSTRATION)

Les lettres « HIV », « SYP » et « C » sont imprimées sur le dispositif de test. Elles correspondent aux positions des lignes du VIH, de la syphilis et de contrôle dans la fenêtre de test.

- **Résultat négatif :**

La présence d'une bande de couleur violette uniquement au niveau de la ligne de contrôle (C) indique un résultat négatif.

- **Résultat réactif :**

⚠ **Attention :** si la ligne de test est présente, même très pâle, le résultat est considéré comme réactif.

- 1) Réactif au VIH-1/2 : la présence de deux lignes, la ligne de test HIV et la ligne de contrôle (C), indique un résultat réactif pour le VIH-1/2.
- 2) Réactif à la syphilis : la présence de deux lignes, la ligne de test SYP et la ligne de contrôle (C), indique un résultat réactif pour *Treponema pallidum*.
- 3) Réactif au VIH-1/2 et à la syphilis : la présence de la ligne de test HIV, de la ligne de test SYP et de la ligne de contrôle (C) indique un résultat réactif pour le VIH-1/2 et *Treponema pallidum*.

- **Résultat non valide :**

L'absence de ligne de contrôle (C) et/ou la présence d'une tache rose/violette dans la fenêtre de résultat indique un résultat non valide. Il se peut que les instructions n'aient pas été suivies correctement ou que le test se soit détérioré. Il est recommandé d'analyser à nouveau l'échantillon à l'aide d'un nouveau dispositif de test.

LIMITES DU TEST

1. Un résultat réactif avec le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo indique la présence d'anticorps anti-*Treponema pallidum*. Un résultat réactif seul est insuffisant pour diagnostiquer la syphilis. Les résultats doivent être interprétés en association avec les autres informations cliniques dont le médecin dispose.
2. Un résultat réactif peut indiquer une infection par le VIH-1/2. Un test immunochromatographique ne suffit pas à lui seul pour diagnostiquer le SIDA. Le diagnostic du SIDA peut être réalisé uniquement dans un cadre clinique si le cas répond à la définition du SIDA établie par le Centre de contrôle des maladies. Les échantillons réactifs doivent être confirmés par un test supplémentaire, de type ELISA ou Western Blot.
3. Un résultat négatif n'exclut pas l'éventualité d'une infection par le VIH-1/2 et/ou *Treponema pallidum*. L'échantillon peut contenir de faibles taux d'anticorps que le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo ne peut pas détecter. Si le résultat de test est non réactif et que les symptômes cliniques persistent, des tests supplémentaires à l'aide d'autres méthodes cliniques sont recommandés.
4. Il est arrivé que certaines personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral aient obtenu de faux résultats négatifs à un test de diagnostic rapide.^{9,10}
5. Si la présentation clinique ou d'autres données suggèrent des résultats de test incohérents, la personne doit faire immédiatement l'objet d'un test d'amplification des acides nucléiques (TAN) et/ou être retestée pour les anticorps anti-VIH plus de 21 jours après le premier test.

CONTRÔLE QUALITÉ INTERNE

Le dispositif de test Bioline™ HIV/Syphilis Duo comporte une ligne de test HIV, une ligne de test SYP et une ligne de contrôle C sur la surface du dispositif. Les lignes ne sont pas visibles tant que l'échantillon n'a pas été déposé. La ligne de contrôle sert à vérifier le bon fonctionnement du test et indique uniquement que le diluant a été appliqué avec succès et que les ingrédients actifs des principaux composants de la bandelette sont fonctionnels. Elle ne garantit pas que l'échantillon a été correctement appliqué et ne correspond en aucun cas à un contrôle d'échantillon réactif.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES

Synthèse des performances

Total	VIH	Syphilis
Sensibilité diagnostique	99,8 %	90,0 %*
Sensibilité clinique	99,91 %	99,67 %
Spécificité diagnostique	100 %	99,93 %
Spécificité clinique	99,67 %	99,72 %

*La sensibilité diagnostique pour des échantillons de patients co-infectés par le VIH/la syphilis était inférieure à celle obtenue pour des échantillons cliniques non co-infectés.

1. Sensibilité diagnostique

Des études de performances cliniques ont été réalisées par deux centres d'évaluation externes, l'Institut de médecine tropicale en Belgique et la Croix-Rouge allemande en Allemagne.

1) Échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2

400 échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-1, parmi lesquels 40 échantillons réactifs pour les groupes autres que le groupe B et 100 échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-2, ont été testés à l'Institut de médecine tropicale, en Belgique. La sensibilité diagnostique de la détection des anticorps anti-VIH, calculée sur 500 échantillons positifs, est de 99,8 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Non-réactif pour le VIH	Réactif pour le VIH	Sensibilité (IC à 95 %)
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1	1	259	
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1, autres que le groupe B	0	40	
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-TP	0	100	
Réactif pour les anticorps anti-VIH-2	0	100	
Total	1	499	99,8 % (98,9 - 100 %)

2) Échantillons réactifs pour les anticorps anti-*Treponema pallidum*

150 échantillons réactifs pour les anticorps anti-*Treponema pallidum*, parmi lesquels 100 échantillons réactifs pour les anticorps anti-VIH-1 et 50 échantillons non-réactifs pour les anticorps anti-VIH-1, ont été testés à l'Institut de médecine tropicale, en Belgique. La sensibilité diagnostique de la détection des anticorps anti-*Treponema pallidum*, calculée sur 150 échantillons confirmés positifs, est de 90,0 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Non-réactif pour la syphilis	Réactif pour la syphilis	Sensibilité (IC à 95 %)
Réactif pour les anticorps anti-VIH-1	13	87	
Non-réactif pour les anticorps anti-VIH-1	2	48	
Total	15	135	90,0 % (84 - 94,3 %)

2. Spécificité diagnostique

Au total, 1 000 échantillons de plasma EDTA et 500 échantillons de sang total de donneurs de sang ont été testés. Les échantillons provenaient de 2 sites de prélèvement en Allemagne, à Francfort et à Cassel.

		HIV		Syphilis	
		Non-réactif	Réactif	Non-réactif	Réactif
Donneurs de sang	Plasma EDTA	1 000	0	1 000	0
	Sang total	500	0	499	1
Sensibilité (IC à 95 %)		100 % (99,7 - 100 %)		99,93 % (99,6 - 100 %)	

3. Des laboratoires au Ghana, au Mexique, au Laos, au Togo, au Kenya, et en Birmanie ont participé à l'évaluation en 2012 et 2013. Chaque site a caractérisé les sérums à l'aide du test d'agglutination de la particule *T. pallidum* ou test d'hémagglutination *T. pallidum* et de l'immunodosage enzymatique pour le VIH, du test Western Blot, et/ou des tests rapides des anticorps anti-VIH.

1) Performance des laboratoires dans la détection des anticorps anti-VIH

Pays	Année	n	Vrais réactif	Faux réactif	Faux négatif	Vrais négatif	Estimation de la sensibilité (IC à 95 %)	Estimation de la spécificité (IC à 95 %)
Ghana	2012	400	250	0	0	150	100 % (98,54 - 100 %)	100 % (97,57 - 100 %)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100 % (98,20 - 100 %)	100 % (96,61 - 100 %)
Birmanie	2013	245	114	1	0	130	100 % (96,82 - 100 %)	99,24 % (95,82 - 99,98 %)
Kenya	2013	698	345	0	1	352	99,71 % (98,40 - 99,99 %)	100 % (98,96 - 100 %)
Mexique	2013	527	158	0	0	369	100 % (97,69 - 100 %)	100 % (99,01 - 100 %)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100 % (93,28 - 100 %)	97,09 % (91,72 - 99,40 %)
Total	-	2 336	1 123	4	1	1 208	99,91 % (99,51 - 100 %)	99,67 % (99,16 - 99,91 %)

2) Performance des laboratoires dans la détection des anticorps anti-*Treponema pallidum*

Pays	Année	n	Vrais réactif	Faux réactif	Faux négatif	Vrais négatif	Estimation de la sensibilité (IC à 95 %)	Estimation de la spécificité (IC à 95 %)
Ghana	2012	400	250	1	0	149	100 % (98,54 - 100 %)	99,33 % (96,34 - 99,98 %)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100 % (95,89 - 100 %)	99,35 % (96,41 - 99,98 %)
Birmanie	2013	200	74	1	1	124	98,67 % (92,79 - 99,97 %)	99,20 % (95,62 - 99,98 %)
Kenya	2013	698	85	0	0	613	100 % (95,75 - 100 %)	100 % (99,40 - 100 %)
Mexique	2013	414	106	1	1	306	99,07 % (94,90 - 99,98 %)	99,67 % (98,20 - 99,99 %)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100 % (54,07 - 100 %)	100 % (96,38 - 100 %)
Total	-	2 059	609	4	2	1 444	99,67 % (98,82 - 99,96 %)	99,72 % (99,29 - 99,92 %)

4. Sensibilité dans les panels de séroconversion

30 panels de séroconversion au VIH disponibles dans le commerce ont été testés, montrant que le test Bioline™ HIV/Syphilis Duo permet une détection précoce. 20 panels présentant des anticorps anti-VIH (contenant 62 échantillons de séroconversion précoce) provenaient de l'Institut de médecine tropicale et 10 panels (contenant 12 échantillons de séroconversion précoce) provenaient de l'Institut Paul-Ehrlich. Les performances du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo sur les panels de séroconversion sont comparables à celles d'autres tests rapides et tests de dépistage d'anticorps anti-VIH-1/2 avec marquage CE.

5. Spécificité analytique

• Réactivité croisée

Les 16 agents pathogènes suivants susceptibles de provoquer une réactivité croisée n'ont eu aucun effet sur les résultats du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anticorps Anti-HBs	EBV	VIH (jusqu'à la ligne SYP)	Syphilis (jusqu'à la ligne HIV)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HAV	HTLV	Toxoplasma
Chlamydia	HBsAg	Influenza	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	HCV	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Substances interférentes

Les 9 substances suivantes n'ont eu aucun effet sur les résultats du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo :

grossesse, taux de cholestérol élevé (245 mg/dl), taux de bilirubine élevé (1,4 mg/dl), facteur rhumatoïde (28 UI/ml), échantillons lipémiques, hémolysés, autoimmuns, cirrhose alcoolique, grossesse multipare

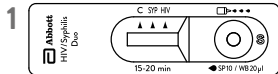
• Substances pharmaceutiques

Aucune interférence notable n'a été observée avec les 25 médicaments suivants lors de la réalisation du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Tous les médicaments ont été testés à des concentrations de 250 µg/ml.

Abacavir	Cholécalciférol	Acide folique	Acide L-ascorbique	Pantoprazole
Paracétamol	Cyclobenzaprine	Hydrochlorothiazide	Sulfate de magnésium	Pyrazinamide
Acide acétylsalicylique	Darunavir	Ibuprofène	Metformine	Rifampicine
Amoxicilline	Diclofénac	Chlorure ferrique	Naproxène	Ritonavir
Aspirine	Ergocalciférol	Isoniazide	Névrapine	Acide salicylique

6. La reproductibilité des résultats du test Bioline™ HIV/Syphilis Duo a été démontrée par des études intra-cycle, inter-cycles et comparatives de lots à l'aide de panels internes de référence. Toutes les valeurs étaient identiques aux critères d'acceptation des panels de référence.

PRÉPARATION



Ouvrir l'emballage en aluminium et repérer les éléments suivants :

1. Dispositif de test
2. Agent déshydratant

Étiqueter ensuite le dispositif avec l'identifiant patient.

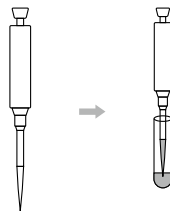
◆ SP10 / WB 20µl : 10 µl d'échantillon de plasma ou de sérum ou 20 µl d'échantillon de sang total

□◆◆◆ : Diluant de dosage 3 gouttes

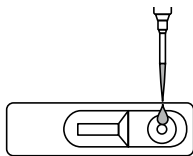
RÉALISATION DU TEST

I. Échantillon de sang, de plasma ou de sérum (par ponction veineuse)

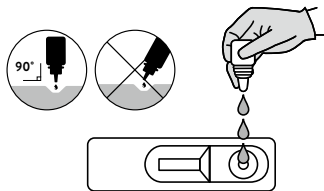
- 1 À l'aide d'une micropipette, prélever
du plasma ou du sérum : échantillon de **10 µl**
ou
du sang total : échantillon de **20 µl**.



- 2** Déposer
10 μ l d'échantillon de plasma ou de sérum
ou
20 μ l d'échantillon de sang total
dans le puits d'échantillon marqué « S ».



- 3** Déposer **3 gouttes** (environ 100 μ l) de diluant dans le puits d'échantillon marqué « S ». Tenir le flacon à la verticale au moment de déposer le diluant. Ne pas mettre le col du flacon en contact avec le dispositif afin d'éviter toute contamination croisée.

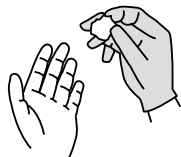


- 4** Interpréter les résultats du test 15 à 20 minutes après l'ajout du diluant. Toute lecture en dehors de cette période (avant 15 minutes ou après 20 minutes) peut donner lieu à des résultats erronés.

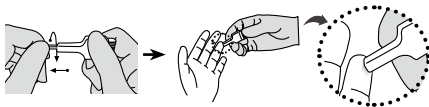


II. Échantillon de sang (avec une lancette)

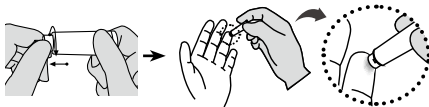
- 1** Nettoyer la zone de prélèvement avec une compresse d'alcool.



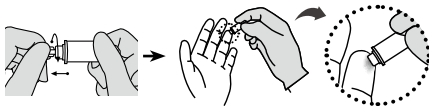
- 2** Presser le bout du doigt et piquer le côté latéral du doigt avec une des lancettes fournies. Essuyer la première goutte de sang. Immédiatement après, jeter la lancette conformément aux règles de sécurité.



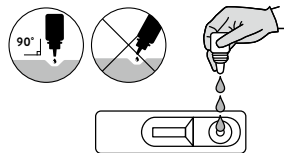
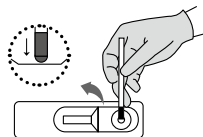
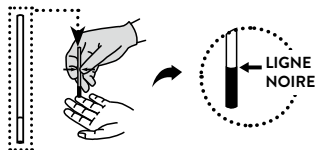
ou



ou



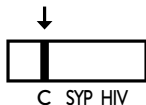
- 3 Immerger l'extrémité ouverte d'une pipette capillaire neuve de **20 µl** dans la prochaine goutte de sang, puis relâcher la pression pour aspirer le sang dans la pipette capillaire jusqu'au trait noir.
- 4 Déposer **20 µl** d'échantillon de sang total prélevé dans le puits d'échantillon marqué « S ». Appuyer légèrement la pipette capillaire sur le tampon d'échantillon au moment de déposer l'échantillon.
- 5 Déposer **3 gouttes** (environ 100 µl) de diluant dans le puits d'échantillon marqué « S ». Tenir le flacon à la verticale au moment de déposer. Ne pas mettre le col du flacon en contact avec le dispositif afin d'éviter toute contamination croisée.
- 6 Interpréter les résultats du test 15 à 20 minutes après l'ajout du diluant. Toute lecture en dehors de cette période (avant 15 minutes ou après 20 minutes) peut donner lieu à des résultats erronés.



INTERPRÉTATION

Négatif

La présence d'une bande de couleur violette uniquement au niveau de la ligne de contrôle (C) indique un résultat négatif.

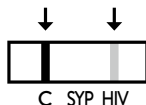
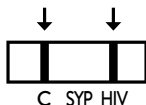


Réactif

⚠ Attention : si la ligne de test est présente, même très pâle, le résultat est considéré comme réactif.

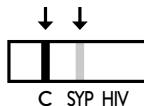
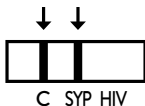
Réactif au VIH-1/2

Présence des lignes « C » et « HIV »



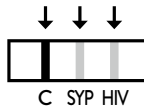
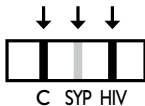
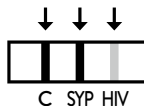
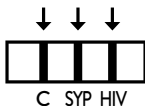
Réactif à la Syphilis

Présence des lignes « C » et « SYP »



Réactif au VIH-1/2 et à la Syphilis

Présence des lignes « C », « HIV » et « SYP »

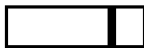


Non valide

L'absence de ligne de contrôle (C) et/ou la présence d'une tache rose/violette dans la fenêtre de résultat indique un résultat non valide. Il se peut que les instructions n'aient pas été suivies correctement ou que le test se soit détérioré. Il est recommandé d'analyser à nouveau l'échantillon à l'aide d'un nouveau dispositif de test.



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Clause de non-responsabilité :

Bien que toutes les précautions aient été prises pour garantir les performances diagnostiques et la précision de ce produit, il est utilisé en dehors du contrôle du fabricant et du distributeur. Les résultats peuvent donc être influencés par des facteurs environnementaux et/ou une erreur d'utilisation. Il est fortement recommandé au patient ayant reçu le diagnostic de consulter un médecin pour confirmer le résultat du test.

Avertissement :

Les fabricants et les distributeurs de ce produit ne peuvent, en aucune manière, être tenus responsables des pertes, dommages, réclamations ou coûts, quels qu'ils soient, directs, indirects ou consécutifs, dus ou liés à un diagnostic réactif ou non réactif erroné établi à l'aide de ce produit.

USO PREVISTO

La prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo es una prueba para la determinación cualitativa rápida de la presencia de anticuerpos de todos los isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos del VIH-1, incluyendo subtipo O, VIH-2 y sífilis (*Treponema pallidum*), en suero, plasma o sangre completa humanos. Bioline™ HIV/Syphilis Duo es solo para uso profesional y para uso diagnóstico *in vitro*. Es posible que esta prueba no sea apta para el diagnóstico temprano de la infección o para el análisis de donación de sangre. Las muestras reactivas deben confirmarse mediante un ensayo complementario, como ELISA o una prueba de electrotransferencia para anticuerpos del VIH-1/VIH-2, y mediante las pruebas treponémica (por ejemplo, TPPA y TPHA) y no treponémica (por ejemplo, RPR y VDRL) para anticuerpos de *T. pallidum*.

INTRODUCCIÓN

El VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) está reconocido como el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El virus se transmite por contacto sexual, exposición a sangre infectada y a ciertos fluidos o tejidos corporales, y de la madre al feto o al niño durante el periodo perinatal. El VIH-1 se ha aislado en pacientes con SIDA y con complejo relacionado con SIDA, y en personas sanas con alto riesgo potencial de desarrollar SIDA. Los pacientes con VIH-2 se encuentran principalmente en áreas de África occidental. Su evolución está marcada por un aumento en los niveles de replicación viral y la aparición de cepas del virus más virulentas. El VIH-1 y el VIH-2 son similares en morfología, tropismo celular, interacción con el huésped y estructura genérica. Los estudios serológicos han determinado que el VIH-1 y el VIH-2 tienen varios epítomos comunes en los antígenos nucleares, pero muchos menos en los antígenos de la envoltura. El diagnóstico clínico del VIH puede incluir la detección de anticuerpos del VIH-1/2 en plasma o suero humanos mediante inmunoensayo. La presencia de VIH se puede identificar mediante la detección de anticuerpos del VIH-1/2 en suero y plasma humanos y en la sangre completa mediante inmunoensayo. Este ensayo avanzado utiliza antígenos recombinantes dirigidos contra proteínas inmunogénicas. Los principales antígenos inmunorreactivos de estas proteínas son gp41, p24 en el VIH-1 y gp36 en el VIH-2.

El bacilo espiroqueta *Treponema pallidum* (TP) es el agente causante de la enfermedad venérea denominada sífilis. La presencia de TP se puede identificar mediante la detección de anticuerpos de TP en sangre humana mediante inmunoensayo. Este ensayo avanzado utiliza antígenos recombinantes dirigidos contra proteínas de membrana de TP inmunogénicas.⁷

PRINCIPIO DEL TEST

La prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo es un inmunoensayo cromatográfico de fase sólida para la detección cualitativa y simultánea de anticuerpos de todos los isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos del VIH-1/2 y/o de *Treponema pallidum* en suero, plasma o sangre completa humanos. Bioline™ HIV/Syphilis Duo contiene una tira de membrana de nitrocelulosa con dos regiones de línea de prueba previamente recubiertas. La región de la línea de prueba VIH está previamente recubierta con el antígeno de captura del VIH-1 recombinante (gp41), el antígeno de captura del VIH-2 recombinante (gp36) y el antígeno del VIH-sub O recombinante; la región de la línea de prueba SYP está

previamente recubierta con antígenos de *Treponema pallidum* recombinantes (17 kDa). Cuando se añade la muestra y el diluyente del ensayo a la almohadilla de muestra, el conjunto se mueve a través de la almohadilla de conjugado de oro coloidal-antígeno. Esta mezcla continúa su migración a través de la fase sólida hasta el antígeno inmovilizado sobre la membrana y crea una línea visible. Este complejo de partículas de oro antígeno-anticuerpo-antígeno se forma con un alto grado de sensibilidad y especificidad. Si hay presentes anticuerpos del VIH-1 y/o del VIH-2 en la muestra, los anticuerpos se unen al oro coloidal-antígeno y a los antígenos recombinantes inmovilizados, formando líneas VIH y C visibles en la ventana. Si hay presentes anticuerpos de sífilis en la muestra, los anticuerpos se unen al oro coloidal-antígeno y a los antígenos recombinantes inmovilizados, formando líneas SYP y C visibles en la ventana. Si no se detectan anticuerpos del VIH-1 y/o del VIH-2 ni de TP, el oro coloidal-antígeno fluye por la ventana y aparece una línea de control en la ventana.

MATERIALES SUMINISTRADOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES

- El kit de análisis Bioline™ HIV/Syphilis Duo contiene los siguientes elementos para realizar el ensayo:
 - 25 dispositivos de prueba con desecante en bolsas de papel de aluminio individuales
 - Diluyente del ensayo (1 x 4 ml/vial) 
 - 25 pipetas capilares (20 µl), 25 lancetas de seguridad, 25 hisopos con alcohol
 - 1 instrucciones de uso
- Ingredientes activos de los componentes principales:

1 tira reactiva contiene:	El diluyente del ensayo contiene:
- Conjugados de oro: oro coloidal-antígeno del VIH-1 recombinante (0,029±0,006 µg), oro coloidal-antígeno del VIH-2 recombinante (0,043±0,009 µg), oro coloidal-antígeno de la <i>Treponema pallidum</i> recombinante (0,017±0,003 µg), oro coloidal-IgY de pollo (0,038±0,008 µg) - Línea de prueba HIV: antígeno del VIH-1 recombinante (gp41) (0,384±0,077 µg), antígeno del VIH-2 recombinante (gp36) (0,640±0,128 µg), antígeno del VIH-sub O recombinante (0,224±0,045 µg) - Línea de prueba SYP: antígeno de la <i>Treponema pallidum</i> recombinante (17 kDa) (0,480±0,096 µg) - Línea de control: anti-IgY de pollo monoclonal de ratón (0,640±0,128 µg)	- 20 mM de tampón Tris-HCl (100 mM) - Tricina (100 mM) - Caseína (0,2 p/v%) - Proclin™ 300 (0,05 p/v%) - Sacarosa (5 p/v%) - Azida sódica (0,01 p/v%)

- Clasificación según la normativa (CE) n.º 1272/2008:

Identificador del producto	Nombre comercial	Diluyente del ensayo Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Sustancia peligrosa	Proclin™ 300 (5-cloro-2-metil-4- isotiazolin-3-ona [n.º EC 247-500-7] y 2-metil-2H -isotiazol-3-ona [n.º EC 220-239-6] (3:1), n.º CAS 55965-84-9)		
Clasificación		Categoría 1 de sensibilización de la piel	Palabra de advertencia	Advertencia
Pictograma de riesgo			Declaración de riesgo	H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel
Declaraciones precautorias				
Prevención	P261: Evitar respirar polvo/humo/gas/niebla/vapor/aerosol P272: Las prendas de trabajo contaminadas no deben sacarse del lugar de trabajo P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección			
Respuesta	P302+P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes P321: Tratamiento específico P333+P313: En caso de irritación o erupción cutáneas: Consultar a un médico P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas			
Eliminación	P501: Eliminar el contenido/recipiente de acuerdo con la normativa local, regional, nacional o internacional			

MATERIALES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

- Micropipeta, guantes de protección, temporizador, contenedor de riesgo biológico

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DEL KIT

- El kit de análisis se debe conservar a una temperatura comprendida entre 1 y 30 °C. No congele el kit ni sus componentes. El tapón del diluyente del ensayo debe mantenerse bien cerrado entre cada uso.
- El diluyente del ensayo puede abrirse y volver a sellarse para cada ensayo. Es estable hasta la fecha de caducidad si se mantiene entre 1 y 30 °C.
- El dispositivo de prueba es sensible al calor y a la humedad. Realice la prueba inmediatamente después de extraer el dispositivo de prueba de la bolsa de papel de aluminio.

4. No utilice el dispositivo de prueba ni el diluyente del ensayo después de su fecha de caducidad. El periodo de validez del kit se indica en el envase exterior.
5. No utilice el kit de análisis si la bolsa está dañada o el sello está roto.

ADVERTENCIAS

1. Los dispositivos de prueba son únicamente para uso diagnóstico *in vitro*. No reutilice el dispositivo de prueba.
2. Es necesario seguir las instrucciones al pie de la letra para lograr resultados exactos. Toda persona que realice un ensayo con este producto debe haber recibido formación sobre su uso y debe dominarlo.
3. No use la pipeta con la boca, fume, beba, coma, aplique cosméticos ni manipule lentes de contacto en las áreas donde se manipulan las muestras o los componentes del kit.
4. Use guantes de protección durante la manipulación de las muestras y lávese bien las manos cuando haya terminado.
5. Limpie a fondo los derrames con un desinfectante adecuado.
6. Descontamine y deseche todas las muestras, kits de reacción y materiales potencialmente contaminados en un recipiente para residuos biológicos, como si se tratara de residuos infecciosos.
7. No combine ni intercambie muestras diferentes.
8. No ingiera el desecante de la bolsa de papel de aluminio.
9. Evite las salpicaduras o la formación de aerosoles de la muestra y del diluyente del ensayo.
10. No mezcle ni intercambie componentes entre distintos lotes ni de otros productos.
11. No beba el diluyente del ensayo.
12. Se debe tener cuidado para evitar la contaminación de la boquilla del frasco al verter el diluyente del ensayo en el pocillo para muestras.
13. El diluyente del ensayo contiene un agente antimicrobiano patentado, azida sódica, que no representa ningún riesgo para el usuario si se siguen las precauciones de seguridad normales en un laboratorio. Si el diluyente del ensayo entra en contacto con los ojos y/o la piel, lave de inmediato la zona afectada con agua y jabón. Si aparecen irritación o signos de toxicidad, busque atención médica.
14. El diluyente del ensayo contiene azida sódica, que puede reaccionar con el plomo o el cobre de las tuberías para formar azidas metálicas altamente explosivas. Si desecha estos reactivos a través de instalaciones de fontanería, enjuague con un gran volumen de agua para evitar la acumulación de azida en los desagües.
15. La ficha de datos de seguridad está disponible para usuarios profesionales a petición.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

1. Sangre completa

[Recogida por venopunción]

- Recoja la sangre completa en el tubo de extracción (que contiene anticoagulantes con heparina, EDTA y citrato de sodio) mediante venopunción.
- Si la muestra de sangre no se va a analizar de inmediato, refrigérela a 2-8 °C.
- Si se almacena a 2-8 °C, la muestra de sangre se debe analizar en un plazo de 3 días tras la refrigeración.
- No utilice muestras de sangre almacenadas durante más de 3 días; pueden causar una reacción no específica.
- Antes de su uso, las muestras de sangre deben alcanzar la temperatura ambiente (15-30 °C).

[Recogida mediante una lanceta]

- Limpie la zona de aplicación de la lanceta con un hisopo con alcohol.
- Apriete la punta del dedo y luego pinche el costado del dedo con la lanceta provista. Limpie la primera gota de sangre. Deseche de forma segura la lanceta inmediatamente después.
- Sumerja el extremo abierto de una pipeta capilar nueva de 20 µl en la siguiente gota de sangre y libere la presión para extraer la sangre en la pipeta capilar hasta la línea negra.

2. Plasma o suero

- Si las muestras de plasma o suero no se analizan inmediatamente, deben refrigerarse a 2-8 °C. Para periodos de almacenamiento de más de 2 semanas, es necesario congelar (por debajo de -20 °C). Antes de su uso, las muestras de plasma o suero deben alcanzar la temperatura ambiente (15-30 °C).
- Las muestras de plasma o suero que contienen un precipitado pueden producir resultados de prueba incoherentes. Dichas muestras deben aclararse antes del ensayo.

[Plasma]

- Mediante venopunción, recoja sangre completa en el tubo de recogida (con anticoagulantes con heparina, EDTA y citrato sódico) y, a continuación, centrifugue el tubo para generar una muestra de plasma.

[Suero]

- Mediante venopunción, recoja sangre completa en el tubo de recogida (que NO contiene anticoagulantes) y, a continuación, déjela reposar 30 minutos para que se produzca la coagulación. Centrifugue el tubo para generar una muestra de suero.

*Los anticoagulantes con heparina, EDTA y citrato de sodio no afectan al resultado de la prueba. No se ha validado el uso de otros anticoagulantes. Su utilización puede afectar al resultado de la prueba.

PROCEDIMIENTO DEL TEST (CONSULTE LA FIGURA)

1. Deje que todos los componentes del kit y las muestras alcancen la temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C, antes de realizar la prueba.
2. Saque el dispositivo de prueba de la bolsa de papel de aluminio y colóquelo en una superficie plana y seca. Etiquete el dispositivo de prueba con un identificador del paciente.
3. [Usando una micropipeta]
Dispense 10 µl de la muestra de plasma o suero, o 20 µl de la muestra de sangre completa en el pocillo para muestras marcado con una "S".
O bien,
[Usando una pipeta capilar]
Dispense 20 µl de la muestra de sangre completa extraída en el pocillo para muestras marcado con una "S".
⚠ **Precaución:** Toque suavemente la pipeta capilar de la almohadilla de la muestra durante la dispensación.
4. Dispense 3 gotas (100 µl aproximadamente) de diluyente del ensayo en el pocillo para muestras marcado con una "S".
⚠ **Precaución:** No deje que la boquilla del frasco toque el dispositivo a fin de evitar la contaminación cruzada. Mantenga el frasco en posición vertical durante la dispensación. Si no mantiene el frasco en posición vertical, se pueden producir resultados inexactos. Deben añadirse exactamente 3 gotas. La adición de más de 3 gotas puede dar lugar a un fondo de color rojizo o a un resultado no válido.
5. A medida que la prueba comience a actuar, verá el color morado moviéndose por la ventana de resultados en el centro del dispositivo de prueba.
6. Interprete los resultados de la prueba 15-20 minutos después de agregar el diluyente del ensayo. No interprete los resultados después de transcurridos 20 minutos.
⚠ **Precaución:** Si el resultado de la prueba no es legible a los 15 minutos debido al alto color de fondo, lea de nuevo más tarde, pero siempre en un plazo máximo de 20 minutos tras la adición del diluyente. La lectura fuera de este marco temporal (antes de 15 minutos o después de 20 minutos) puede generar resultados falsos.

INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA (CONSULTE LA FIGURA)

El dispositivo de prueba lleva impresos los caracteres "HIV", "SYP" y "C". Se corresponden con las posiciones de las líneas de VIH, sífilis y líneas de control en la ventana de prueba.

- **Resultado no reactivo:**

La presencia de una única banda de color púrpura en la línea de control (C) indica un resultado no reactivo.

• **Resultado reactivo:**



Precaución: La presencia de cualquier línea de prueba, aunque sea de un color débil, indica que el resultado es reactivo.

- 1) Reactivo para VIH-1/2: la presencia tanto de la línea de prueba VIH como de la línea de control (C) indica un resultado reactivo para el anti-VIH-1/2.
- 2) Reactivo para sífilis: la presencia tanto de la línea de prueba SYP como de la línea de control (C) indica un resultado reactivo para el anti-*Treponema pallidum*.
- 3) Reactivo para VIH-1/2 y sífilis: la presencia de la línea de prueba VIH, la línea de prueba SYP y la línea de control (C) indica un resultado reactivo tanto para el anti-HIV-1/2 como para el anti-*Treponema pallidum*.

• **Resultado no válido:**

La ausencia de la línea de control (C) y/o la presencia de una mancha de color rosa/púrpura en la ventana de resultados indica un resultado no válido. Es posible que no haya seguido las instrucciones correctamente o que la prueba se haya deteriorado. Se recomienda volver a analizar la muestra usando un nuevo dispositivo de prueba.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

1. Un resultado reactivo con la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo indica la presencia de anticuerpos de *Treponema pallidum*. Un resultado reactivo por sí solo es insuficiente para el diagnóstico de infección por sífilis. Los resultados se deben interpretar junto con otra información clínica disponible para el médico.
2. Un resultado reactivo puede indicar infección por VIH-1/2. No se puede utilizar la prueba inmunocromatográfica por sí sola para diagnosticar SIDA. El diagnóstico de SIDA solo puede realizarse en un entorno clínico si un individuo cumple con la definición de caso de SIDA establecida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Las muestras reactivas deben confirmarse mediante un ensayo complementario, como ELISA o una prueba de electrotransferencia.
3. Un resultado no reactivo no elimina la posibilidad de infección por VIH-1/2 y/o *Treponema pallidum*. La muestra puede contener niveles de anticuerpos bajos que Bioline™ HIV/Syphilis Duo no puede detectar. Si el resultado de la prueba es no reactivo y los síntomas clínicos persisten, se recomienda realizar pruebas adicionales utilizando otros métodos clínicos.
4. Se ha demostrado que algunas personas infectadas por el VIH que toman medicamentos antirretrovíricos generan resultados falsos negativos cuando se les realizan pruebas de detección rápida.^{9,10}
5. Cuando la presentación clínica u otros datos sugieran un resultado de prueba incoherente, deben realizarse a la persona pruebas mediante tecnologías de prueba de ácido nucleico (NAT) inmediatamente y/o repetirle las pruebas para anticuerpos del VIH después de más de 21 días desde la prueba original.

CONTROL INTERNO DE CALIDAD

El dispositivo de prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo incluye la línea de prueba HIV, la línea de prueba SYP y la línea de control C en la superficie del dispositivo. Las líneas no son visibles antes de aplicar una muestra. La línea de control se utiliza para controles de procedimiento e indica que el diluyente se ha aplicado correctamente y que los principios activos de los componentes principales de la tira funcionan, pero no es una garantía de que la muestra se haya aplicado adecuadamente ni representa un control reactivo de la muestra.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Resumen de rendimiento

Total	VIH	Sífilis
Sensibilidad diagnóstica	99,8 %	90,0 %*
Sensibilidad clínica	99,91 %	99,67 %
Especificidad diagnóstica	100 %	99,93 %
Especificidad clínica	99,67 %	99,72 %

*La sensibilidad diagnóstica en las muestras de pacientes coinfectados por VIH y sífilis fue menor que en las muestras clínicas no coinfectadas.

1. Sensibilidad diagnóstica

Se han realizado estudios de rendimiento clínico en dos centros de evaluación externos, el Instituto de Medicina Tropical de Bélgica y la Cruz Roja de Alemania.

1) Muestras reactivas anti-VIH-1 y anti-VIH-2

Se analizaron 400 muestras anti-VIH-1 reactivas, entre las que había 40 del subtipo no B, y 100 anti-VIH-2 reactivas en el Instituto de Medicina Tropical de Bélgica. La sensibilidad diagnóstica para la detección de anticuerpos anti-VIH, calculada sobre 500 muestras reactivas, fue del 99,8 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	VIH no reactivo	VIH reactivo	Sensibilidad (IC 95 %)
Anti-VIH-1 reactivo	1	259	
Anti-VIH-1 reactivo subtipo no B	0	40	
Anti-VIH-1 y anti-TP reactivo	0	100	
Anti-VIH-2 reactivo	0	100	
Total	1	499	99,8 % (98,9 - 100 %)

2) Muestras reactivas anti-*Treponema pallidum*

Se analizaron 150 muestras anti-*Treponema pallidum* reactivas, entre las que había 100 anti-VIH-1 reactivas y 50 anti-VIH-1 no reactivas, en el Instituto de Medicina Tropical de Bélgica. La sensibilidad diagnóstica para la detección de anticuerpos anti-*Treponema pallidum*, calculada sobre 150 muestras reactivas confirmadas, fue del 90,0 %.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Syphilis no reactivo	Syphilis reactivo	Especificidad (IC 95 %)
Anti-VIH-1 reactivo	13	87	
Anti-VIH-1 no reactivo	2	48	
Total	15	135	90,0 % (84 - 94,3 %)

2. Especificidad diagnóstica

En total se analizaron 1000 muestras de plasma en EDTA y 500 muestras de sangre completa de donantes de sangre. Las muestras procedían de 2 centros de recogida en Alemania: Frankfurt y Kassel.

		HIV		Syphilis	
		No reactivo	Reactivo	No reactivo	Reactivo
Donantes de sangre	Plasma en EDTA	1000	0	1000	0
	Sangre completa	500	0	499	1
Especificidad (IC 95 %)		100 % (99,7 - 100 %)		99,93 % (99,6 - 100 %)	

3. Laboratorios de Ghana, México, Laos, Togo, Kenia y Birmania participaron en la evaluación durante 2012–2013. Cada centro caracterizó sueros utilizando el ensayo de aglutinación de partículas para el *T. pallidum* o el ensayo de hemoaglutinación para el *T. pallidum* y el inmunoensayo con enzimas para el VIH, Western Blot u otras pruebas de detección rápida de anticuerpos del VIH.

1) Rendimiento del laboratorio para la detección de anti-VIH

País	Año	n	Reactivo verdaderos	Reactivo falsos	No reactivo falsos	No reactivo verdaderos	Estimación de sensibilidad (IC del 95 %)	Estimación de especificidad (IC del 95 %)
Ghana	2012	400	250	0	0	150	100 % (98,54 - 100 %)	100 % (97,57 - 100 %)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100 % (98,20 - 100 %)	100 % (96,61 - 100 %)
Birmania	2013	245	114	1	0	130	100 % (96,82 - 100 %)	99,24 % (95,82 - 99,98 %)
Kenia	2013	698	345	0	1	352	99,71 % (98,40 - 99,99 %)	100 % (98,96 - 100 %)
México	2013	527	158	0	0	369	100 % (97,69 - 100 %)	100 % (99,01 - 100 %)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100 % (93,28 - 100 %)	97,09 % (91,72 - 99,40 %)
Total	-	2336	1123	4	1	1208	99,91 % (99,51 - 100 %)	99,67 % (99,16 - 99,91 %)

2) Rendimiento del laboratorio para la detección de anti-*Treponema pallidum*

País	Año	n	Reactivo verdaderos	Reactivo falsos	No reactivo falsos	No reactivo verdaderos	Estimación de sensibilidad (IC del 95 %)	Estimación de especificidad (IC del 95 %)
Ghana	2012	400	250	1	0	149	100 % (98,54 - 100 %)	99,33 % (96,34 - 99,98 %)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100 % (95,89 - 100 %)	99,35 % (96,41 - 99,98 %)
Birmania	2013	200	74	1	1	124	98,67 % (92,79 - 99,97 %)	99,20 % (95,62 - 99,98 %)
Kenia	2013	698	85	0	0	613	100 % (95,75 - 100 %)	100 % (99,40 - 100 %)
México	2013	414	106	1	1	306	99,07 % (94,90 - 99,98 %)	99,67 % (98,20 - 99,99 %)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100 % (54,07 - 100 %)	100 % (96,38 - 100 %)
Total	-	2059	609	4	2	1444	99,67 % (98,82 - 99,96 %)	99,72 % (99,29 - 99,92 %)

4. Sensibilidad en paneles de seroconversión

Se analizaron 30 paneles de seroconversión del VIH comerciales para demostrar la detección temprana con la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo. 20 paneles Ab de VIH (pertenecientes a 62 muestras de seroconversión temprana) correspondían al Instituto de Medicina Tropical y 10 paneles (pertenecientes a 12 muestras de seroconversión temprana) al Paul-Ehrlich-Institut. El rendimiento de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo en los paneles de seroconversión es comparable a otras pruebas de detección rápida anti-VIH-1/2 con la marca CE.

5. Especificidad analítica

• Reactividad cruzada

Los 16 patógenos siguientes con reactividad cruzada potencial no tuvieron efecto alguno en los resultados de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anti-HBs	VEB	VIH (para la línea SYP)	Sífilis (para la línea HIV)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	VHA	HTLV	Toxoplasma
Clamidia	HBsAg	Gripe	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	VHC	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Sustancias que producen interferencias

Las 9 sustancias siguientes no tuvieron efecto alguno en los resultados de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

: mujeres embarazadas, colesterol alto (245 mg/dl), bilirrubina alta (1,4 mg/dl), factor reumatoide (28 UI/ml), lipémicas, hemolizadas, autoinmunes, cirrosis alcohólica, embarazo múltiple

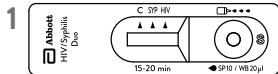
• Sustancias farmacéuticas

No hubo interferencia significativa de los 25 medicamentos siguientes con Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Todos los fármacos se probaron con concentraciones de 250 µg/ml.

Abacavir	Colecalciferol	Ácido fólico	Ácido l-ascórbico	Pantoprazol
Acetaminofén	Ciclobenzaprina	Hidroclorotiacida	Sulfato magnésico	Pirazinamida
Ácido acetilsalicílico	Darunavir	Ibuprofeno	Metformina	Rifampicina
Amoxicilina	Diclofenaco	Cloruro de hierro	Naproxeno	Ritonavir
Aspirina	Ergocalciferol	Isoniazida	Nevirapina	Ácido salicílico

6. La reproducibilidad de la prueba Bioline™ HIV/Syphilis Duo ha sido demostrada mediante estudios intraensayo, interensayo y lote a lote con paneles de referencia internos. Todos los valores fueron idénticos a los criterios de aceptación de los paneles de referencia.

PREPARACIÓN



Abra la bolsa metálica y busque lo siguiente:

1. Dispositivo de prueba
2. Desecante

A continuación, etiquete el dispositivo de prueba con la identificación del paciente.

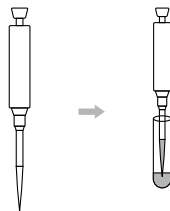
● SP10 / WB 20µl : 10 µl de la muestra de plasma o suero, o 20 µl de la muestra de sangre completa

☐▶●●● : Diluyentes del ensayo 3 gotas

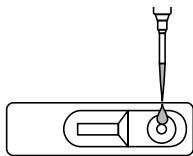
PROCEDIMIENTO DEL TEST

I. Muestra de sangre (venopunción), plasma o suero

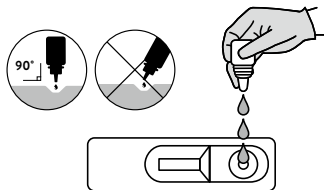
- 1 Usando una micropipeta, recoja plasma o suero: muestra de **10 µl** o bien sangre completa: muestra de **20 µl**.



- 2** Dispensar muestra de **10 µl** de plasma o suero o bien muestra de **20 µl** de sangre completa en el pocillo de muestras marcado con una “S”.



- 3** Dispense **3 gotas** (100 µl aproximadamente) de diluyente del ensayo en el pocillo para muestras marcado con una “S”. Mantenga el frasco en posición vertical durante la dispensación. No deje que la boquilla del frasco toque el dispositivo a fin de evitar la contaminación cruzada.

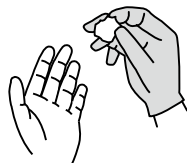


- 4** Interprete los resultados de la prueba 15-20 minutos después de agregar el diluyente del ensayo. La lectura fuera de este marco temporal (antes de 15 minutos o después de 20 minutos) puede generar resultados falsos.

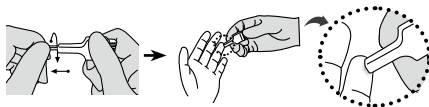


II. Muestra de sangre (con lanceta)

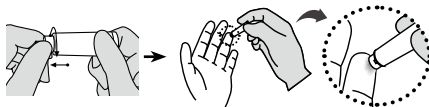
- 1 Limpie la zona de aplicación de la lanceta con un hisopo con alcohol.



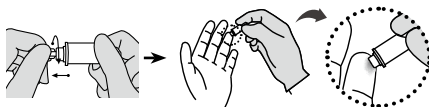
- 2 Apriete la punta del dedo y luego pinche el costado del dedo con la lanceta provista. Limpie la primera gota de sangre. Deseche de forma segura la lanceta inmediatamente después.



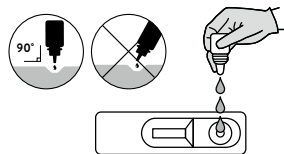
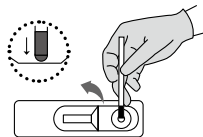
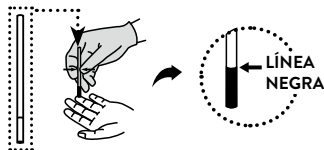
○



○



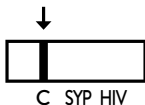
- 3** Sumerja el extremo abierto de una pipeta capilar nueva de **20 μl** en la siguiente gota de sangre y libere la presión para extraer la sangre en la pipeta capilar hasta la línea negra.
- 4** Dispense **20 μl** de la muestra de sangre completa extraída en el pocillo para muestras marcado con una “S”. Toque suavemente la pipeta capilar de la almohadilla de la muestra durante la dispensación.
- 5** Dispense **3 gotas** (100 μl aproximadamente) de diluyente del ensayo en el pocillo para muestras marcado con una “S”. Mantenga el frasco en posición vertical durante la dispensación. No deje que la boquilla del frasco toque el dispositivo a fin de evitar la contaminación cruzada.
- 6** Interprete los resultados de la prueba 15-20 minutos después de agregar el diluyente del ensayo. La lectura fuera de este marco temporal (antes de 15 minutos o después de 20 minutos) puede generar resultados falsos.



INTERPRETACIÓN

No reactivo

La presencia de una única banda de color púrpura en la línea de control (C) indica un resultado no reactivo.

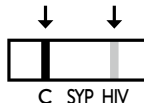
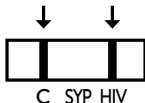


Reactivo

⚠ Precaución: La presencia de cualquier línea de prueba, aunque sea de un color débil, indica que el resultado es reactivo.

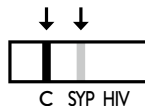
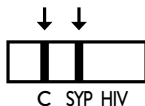
HIV-1/2 reactiva

Presencia de las líneas “C” y “HIV”



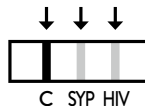
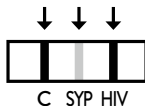
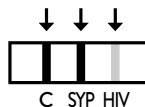
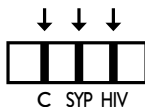
Sífilis reactiva

Presencia de las líneas “C” y “SYP”



HIV-1/2 y sífilis reactivas

Presencia de las líneas “C”, “HIV” y “SYP”

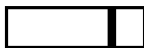


No válido

La ausencia de la línea de control (C) y/o la presencia de una mancha de color rosa/púrpura en la ventana de resultados indica un resultado no válido. Es posible que no haya seguido las instrucciones correctamente o que la prueba se haya deteriorado. Se recomienda volver a analizar la muestra usando un nuevo dispositivo de prueba.



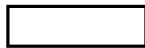
C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Advertencia sobre el producto:

Se han tomado todas las precauciones para garantizar la capacidad y la precisión diagnóstica de este producto. No obstante, el producto se usa fuera del control del fabricante o distribuidor y, de esa manera, los resultados pueden verse afectados por factores ambientales o error del usuario. El sujeto del diagnóstico debe consultar a un profesional para confirmar el resultado de la prueba.

Advertencia:

Los fabricantes y distribuidores de este producto no serán responsables por pérdidas directas, indirectas o derivadas, obligaciones, reclamos, costos o daños vinculados o relacionados con un diagnóstico reactivo o no reactivo incorrecto utilizando este producto.

USO PRETENDIDO

O Bioline™ HIV/Syphilis Duo é um teste qualitativo rápido para a detecção de anticorpos contra todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos do HIV-1, incluindo o subtipo O, HIV-2 e Sífilis (*Treponema pallidum*) no soro, plasma ou sangue total humano. O Bioline™ HIV/Syphilis Duo destina-se exclusivamente ao uso profissional e para uso em diagnóstico *in vitro*. Este teste pode não ser adequado para o diagnóstico de infecção precoce ou triagem de doação de sangue. As amostras reagentes devem ser confirmadas por um teste suplementar, como ELISA ou Western Blot, para anticorpos contra HIV-1/HIV-2 e teste treponêmico (ex.: TPPA, TPHA) e teste não treponêmico (ex.: RPR e VDRL) para anticorpos contra *T. pallidum*.

INTRODUÇÃO

O HIV (vírus da imunodeficiência humana) é reconhecido como o agente etiológico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O vírus é transmitido por contato sexual, exposição a sangue infectado, certos fluidos ou tecidos corporais, e de mãe para o feto ou a criança durante o período perinatal. O HIV-1 foi isolado em pacientes com AIDS e complexo relacionado à AIDS, e em pessoas saudáveis com alto risco potencial de desenvolvimento de AIDS. Os pacientes com HIV-2 são encontrados principalmente em regiões da África Ocidental. Seu curso é marcado por níveis crescentes de replicação viral e o surgimento de cepas virais mais virulentas. O HIV-1 e o HIV-2 são semelhantes na morfologia, tropismo celular, interação com o hospedeiro e estrutura genérica. Estudos serológicos determinaram que o HIV-1 e o HIV-2 têm múltiplos epítomos comuns em antígenos centrais, mas muito menos nos antígenos do envelope. Esse diagnóstico clínico do HIV pode incluir a detecção de anticorpos contra HIV-1/2 em plasma humano ou soro por imunoensaio. A presença do HIV pode ser identificada pela detecção de anticorpos contra HIV 1/2 em soro humano, plasma e sangue total por imunoensaio. Esse teste avançado utiliza antígenos recombinantes direcionados contra proteínas imunogênicas. Os principais antígenos imunorreagentes dessas proteínas são HIV-1 gp41, p24 e HIV-2 gp36.

A espiroqueta *Treponema pallidum* (TP) é o agente causador da doença venérea sífilis. A presença de TP pode ser identificada pela detecção de anticorpos contra TP em sangue humano por imunoensaio. Esse teste avançado utiliza antígenos recombinantes direcionados contra proteínas de membrana TP imunogênicas.⁷

PRINCÍPIO DO TESTE

O Bioline™ HIV/Syphilis Duo é um teste imunocromatográfico de fase sólida para a detecção simultânea qualitativa de anticorpos contra todos os isotipos (IgG, IgM, IgA) específicos do HIV-1/2 e/ou do *Treponema pallidum* no soro, plasma ou sangue total humano. O Bioline™ HIV/Syphilis Duo contém uma tira de membrana de nitrocelulose com duas regiões de linha de teste revestidas. A região da linha de teste do HIV é revestida com o antígeno de captura recombinante de HIV-1 (gp41), antígeno de captura recombinante de HIV-2 (gp36) e antígeno recombinante do grupo O de HIV-sub; a região da linha de teste SYP é revestida com antígenos recombinantes de *Treponema*

pallidum (17KDa). Quando o diluente de amostra e teste é adicionado à almofada de amostras, ele se move através da almofada de conjugação de ouro coloidal do antígeno. Essa mistura continua migrando através da fase sólida para o antígeno imobilizado na membrana e forma uma linha visível. Esse complexo de partículas de ouro antígeno-anticorpo-antígeno se forma com alto grau de sensibilidade e especificidade. Se os anticorpos contra o HIV-1 e/ou HIV-2 estiverem presentes na amostra, os anticorpos ligam-se ao antígeno-ouro coloidal e aos antígenos recombinantes imobilizados, formando linhas visíveis de HIV e C na janela. Se os anticorpos contra a sífilis estiverem presentes na amostra, os anticorpos ligam-se ao antígeno-ouro coloidal e aos antígenos recombinantes imobilizados, formando linhas visíveis SYP e C na janela. Se os anticorpos contra o HIV-1 e/ou HIV-2 e TP não forem detectados, o antígeno-ouro coloidal passa pela janela e uma linha de controle aparece na janela.

MATERIAIS FORNECIDOS E PRINCÍPIOS ATIVOS DOS COMPONENTES PRINCIPAIS

- O kit do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo contém os seguintes itens para a realização do teste:
 - 25 dispositivos de teste com dessecante em bolsas de alumínio individuais
 - Diluente do teste (1 x 4 ml/frasco) ⚠
 - 25 pipetas capilares (20 µL), 25 lancetas de segurança, 25 swabs com álcool
 - 1 Instrução de uso
- Princípios ativos dos componentes principais:

1 tira de teste inclui:	O diluente do teste inclui:
- Conjugados de ouro: Antígeno recombinante de HIV-1 – coloide de ouro ($0,029 \pm 0,006 \mu\text{g}$), antígeno recombinante de HIV-2 – coloide de ouro ($0,043 \pm 0,009 \mu\text{g}$), antígeno recombinante de <i>Treponema pallidum</i> – coloide de ouro ($0,017 \pm 0,003 \mu\text{g}$), IgY de galinha – coloide de ouro ($0,038 \pm 0,008 \mu\text{g}$) - Linha de teste HIV: Antígeno recombinante de HIV-1 (gp41) ($0,384 \pm 0,077 \mu\text{g}$), antígeno recombinante de HIV-2 (gp36) ($0,640 \pm 0,128 \mu\text{g}$), antígeno recombinante do grupo O de HIV-sub ($0,224 \pm 0,045 \mu\text{g}$) - Linha de teste SYP: Antígeno recombinante de <i>Treponema pallidum</i> (17KDa) ($0,480 \pm 0,096 \mu\text{g}$) - Linha de controle: IgY anti-galinha monoclonal de camundongos ($0,640 \pm 0,128 \mu\text{g}$)	- Tampão Tris-HCl de 20 mM (100 mM) - Tricina (100 mM) - Caseína (0,2 w/v%) - Proclin™ 300 (0,05 w/v%) - Sacarose (5 w/v%) - Azida de sódio (0,01 w/v%)

- Classificação de acordo com o Regulamento (EC) N° 1272/2008:

Identificador do produto	Nome comercial	Diluyente de teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Substância perigosa	Proclin™ 300 (5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-um [EC n° 247-500-7] e 2-metil-2H-isotiazol-3-um [EC n° 220-239-6] (3:1), CAS n° 55965-84-9)		
Classificação		Sensibilização cutânea Categoria 1	Palavra-sinal	Advertência
Pictograma de perigo			Declaração de perigo	H317: Pode causar uma reação alérgica na pele
Declarações de precaução				
Prevenção	P261: Evite respirar poeira/fumaça/gás/névoa/vapores/borrifo P272: O uso de roupas de trabalho contaminadas não deve ser permitido fora do local de trabalho P280: Use luvas de proteção/roupas de proteção/proteção ocular/proteção facial			
Resposta	P302+P352: EM CASO DE CONTATO COM A PELE: lave com água abundante e sabão P321: Tratamento específico P333+P313: em caso de irritação ou erupções na pele: procure conselho/atendimento médico P363: Lave as roupas contaminadas antes de usá-las novamente			
Descarte	P501: Descarte do conteúdo/recipientes de acordo com os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais			

MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

- Micropipeta, luvas de proteção, cronômetro, recipiente de risco biológico

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE DO KIT

- O kit de teste deve ser armazenado a uma temperatura entre 1 °C e 30 °C. Não congele o kit ou seus componentes. A tampa do diluyente de teste deve ser mantida firmemente vedada entre cada uso.
- O diluyente pode ser aberto e vedado novamente para cada teste. Ele permanecerá estável até o prazo de validade, se mantido entre 1 °C e 30 °C.
- O dispositivo de teste é sensível ao calor e à umidade. Realize o teste imediatamente após remover o dispositivo de teste da embalagem de alumínio.

4. Não use o kit de teste após a data de validade. O prazo de validade do kit está indicado na embalagem externa.
5. Não use o kit se a embalagem estiver danificada ou se o lacre estiver violado.

AVISOS

1. Os dispositivos de teste são somente para uso em diagnóstico *in vitro*. Não reutilize o dispositivo de teste.
2. As instruções devem ser seguidas à risca para obter resultados precisos. Qualquer pessoa que for conduzir um teste com esse produto deve ser treinada em seu uso e deve ser proficiente.
3. Não use a pipeta na boca, fume, beba, coma, use cosméticos ou manuseie lentes de contato em áreas onde as amostras ou os componentes do kit estejam sendo manipulados.
4. Use luvas de proteção ao manusear as amostras e lave bem as mãos depois.
5. Limpe qualquer respingo completamente usando um desinfetante adequado.
6. Descontamine e descarte todas as amostras, kits de reação e materiais potencialmente contaminados em um recipiente de risco biológico, como se fossem resíduos infecciosos.
7. Não misture nem troque amostras diferentes.
8. Não coma o dessecante da bolsa de alumínio.
9. Evite espirrar ou formar aerossol da amostra e do diluente de teste.
10. Não misture nem troque os componentes entre os diferentes lotes ou os de outros produtos.
11. Não beba o diluente do teste.
12. Deve-se tomar cuidado para evitar a contaminação do bico da garrafa ao soltar o diluente de teste no poço da amostra.
13. O diluente de teste contém um agente antimicrobiano proprietário, azida de sódio, que não apresenta risco para o usuário se forem seguidas as precauções de segurança laboratoriais normais. Se houver contato do diluente de teste com os olhos e/ou pele, lave a área afetada com sabão e água imediatamente. Se ocorrer irritação ou sinais de toxicidade, procure um médico.
14. O diluente de teste contém azida de sódio, que pode reagir com os tubos de chumbo ou cobre para formar compostos de azida metálica altamente explosiva. Ao eliminar esses reagentes pelo encanamento, irrigue com um grande volume de água para evitar acúmulo de azida nos ralos.
15. Folha de dados de segurança disponível para usuário profissional mediante solicitação.

COLETA E MANUSEIO DAS AMOSTRAS

1. Sangue total

[Coleta por venopunção]

- Usando venopunção, guie o sangue total para dentro do tubo de coleta (contendo anticoagulantes incluindo heparina, EDTA e citrato de sódio).
- Se a amostra de sangue não for testada imediatamente, ela deve ser refrigerada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C.
- Se armazenada a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C, a amostra de sangue deve ser testada em até três dias de refrigeração.
- Não use amostras de sangue armazenadas por mais de três dias; elas podem causar uma reação não específica.
- Leve as amostras de sangue à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) antes do uso.

[Coleta usando uma lanceta]

- Limpe a área da punção com um swab com álcool.
- Aperte a ponta do dedo e perfure sua lateral com uma lanceta fornecida. Limpe a primeira gota de sangue. A seguir, descarte imediatamente a lanceta com segurança.
- Mergulhe a extremidade aberta de uma pipeta capilar nova de 20 µl na próxima gota de sangue e solte a pressão para colher o sangue para a pipeta capilar até a linha preta.

2. Plasma ou soro

- Se as amostras de soro ou plasma não forem testadas imediatamente, elas devem ser refrigeradas a uma temperatura entre 2 °C e 8 °C. Para períodos de armazenamento superiores a duas semanas, é preciso congelar as amostras (abaixo de -20 °C). Leve as amostras de plasma ou soro à temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C) antes do uso.
- As amostras de plasma ou soro que contenham precipitado podem gerar resultados de teste inconsistentes. Essas amostras devem ser esclarecidas antes do teste.

[Plasma]

- Usando venopunção, guie o sangue total para dentro do tubo de coleta (contendo anticoagulantes incluindo heparina, EDTA e citrato de sódio) e depois centrifugue o tubo para gerar uma amostra de plasma.

[Soro]

- Usando venopunção, guie o sangue total para dentro do tubo de coleta (NÃO contendo anticoagulantes) e deixe-o lá por 30 minutos para permitir a coagulação do sangue. Centrifugue o tubo para gerar uma amostra de soro.

*Anticoagulantes incluindo heparina, EDTA e citrato de sódio não afetam o resultado do teste. O uso de outros anticoagulantes não foi validado. O uso de outros anticoagulantes pode afetar o resultado do teste.

PROCEDIMENTO DE TESTE (CONSULTE A FIGURA)

1. Permita que todos os componentes e amostras do kit atinjam uma temperatura entre 15 °C e 30 °C antes do teste.
2. Remova o dispositivo de teste da embalagem de alumínio e coloque-o sobre uma superfície seca e plana. Marque o dispositivo de teste com um identificador do paciente.
3. [Usando uma micropipeta]
Coloque 10 µl de amostra de plasma ou soro, ou coloque 20 µl de amostra de sangue total no poço de amostra marcado com “S”.
Ou,
[Usando uma pipeta com tubo capilar]
Coloque 20 µl de amostra de sangue total no poço de amostra marcado com “S”.
⚠ **Cuidado:** Pressione levemente a pipeta capilar contra a almofada da amostra quando for colocar a amostra.
4. Coloque três gotas (aproximadamente 100 µL) de diluente de teste no poço de amostra marcado com “S”.
⚠ **Cuidado:** Não deixe o bico do frasco tocar o dispositivo para evitar contaminação cruzada. Segure o frasco na vertical durante a colocação. Não segurar o frasco na vertical pode levar a resultados imprecisos. Exatamente três gotas devem ser adicionadas. Adicionar mais de três gotas pode causar fundo de cor avermelhada ou um resultado inválido.
5. À medida que o teste começar a funcionar, você verá a cor roxa se mover através da janela de resultado no centro do dispositivo de teste.
6. Interprete os resultados do teste 15 a 20 minutos após acrescentar o diluente do teste. Não faça a leitura após 20 minutos.
⚠ **Cuidado:** Se o resultado do teste não for legível depois de 15 minutos devido ao nível elevado de cor de fundo, faça a leitura no máximo 20 minutos após a adição do diluente. Uma leitura feita fora do intervalo determinado (antes de 15 minutos ou depois de 20 minutos) pode fornecer resultados falsos.

INTERPRETAÇÃO DO TESTE (CONSULTE A FIGURA)

Os caracteres “HIV”, “SYP” e “C” estão impressos no dispositivo de teste. Eles correspondem às posições de HIV, Sífilis e linhas de controle na janela de teste.

- **Resultado não reagente:**

A presença de apenas uma faixa roxa na posição da linha de controle (C) indica um resultado não reagente.

- **Resultado reagente:**

⚠ **Cuidado:** A presença de qualquer linha de teste, independentemente de ser fraca ou não, indica que o resultado é considerado reagente.

- 1) Reagente a HIV-1/2: A presença da linha de teste de HIV e da linha de controle (C) indica um resultado reagente para anti-HIV-1/2.
- 2) Reagente a sífilis: A presença da linha de teste de SYP e da linha de controle (C) indica um resultado reagente para anti-*Treponema pallidum*.
- 3) Reagente a HIV-1/2 e sífilis: A presença da linha de teste HIV, da linha de teste SYP e da linha de controle (C) indica resultado reagente tanto para anti-HIV-1/2 quanto para anti-*Treponema pallidum*.

- **Resultado inválido:**

A ausência da linha de controle (C) e/ou a presença de uma mancha rosa/roxa na janela de resultado indica um resultado inválido. Pode ser que as instruções não tenham sido seguidas corretamente, ou o teste pode estar deteriorado. Recomenda-se que a amostra seja testada novamente com um novo dispositivo de teste.

LIMITAÇÕES DO TESTE

1. Um resultado reagente com o teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo indica a presença de anticorpos contra o *Treponema pallidum*. Apenas um resultado reagente é insuficiente para o diagnóstico de infecção por sífilis. Os resultados devem ser interpretados junto com outras informações clínicas disponíveis para o médico.
2. Um resultado reagente pode indicar infecção com HIV-1/2. O teste imunocromatográfico não pode ser usado sozinho para diagnosticar AIDS. O diagnóstico de AIDS só pode ser feito em um ambiente clínico se um indivíduo atender à definição de caso para AIDS estabelecida pelos Centros de Controle de Doenças (CDC). As amostras reagentes devem ser confirmadas por um teste suplementar, como o teste ELISA ou Western Blot.
3. Um resultado não reagente não elimina a possibilidade de infecção com HIV-1/2 e/ou *Treponema pallidum*. A amostra pode conter baixos níveis de anticorpos que não possam ser detectados pelo Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Se o resultado do teste for não reagente e os sintomas clínicos persistirem, recomenda-se um teste adicional usando outros métodos clínicos.
4. Já foi comprovado que algumas pessoas conhecidamente infectadas pelo HIV que tomam medicamentos antirretrovirais produzem resultados falsos negativos ao fazerem testes de diagnóstico rápido.^{9,10}
5. Nos casos em que a apresentação clínica ou outros dados sugerem um resultado de teste inconsistente, o indivíduo deve fazer o teste com tecnologias de teste de ácidos nucleicos (NAT) imediatamente e/ou fazer novo teste de anticorpos contra o HIV após mais de 21 dias desde o teste inicial.

CONTROLE DE QUALIDADE INTERNO

O dispositivo de teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo possui a linha de teste HIV, a linha de teste SYP e a linha de controle C na superfície. As linhas não ficam visíveis antes de aplicar uma amostra. A linha de controle é usada para controle do procedimento e demonstra que a aplicação do diluente foi bem-sucedida e que os princípios ativos dos componentes principais da tira estão funcionando, mas isso não garante que a amostra foi aplicada corretamente e não indica um controle reagente da amostra.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Resumo da performance

Total	HIV	Sífilis
Sensibilidade do diagnóstico	99,8 %	90,0 %*
Sensibilidade clínica	99,91 %	99,67 %
Especificidade do diagnóstico	100 %	99,93 %
Especificação clínica	99,67 %	99,72 %

*A sensibilidade de diagnóstico das amostras de pacientes coinfectados por HIV/sífilis foi inferior em relação a amostras clínicas não coinfectadas.

1. Sensibilidade diagnóstica

Os estudos de desempenho clínico foram realizados por dois centros de avaliação externos, o Instituto de Medicina Tropical na Bélgica e a Cruz Vermelha Alemã na Alemanha.

1) Amostras reagentes anti-HIV-1 e anti-HIV-2

400 amostras reagentes anti-HIV-1, dentre as quais 40 de subtipo não B e 100 amostras reagentes anti-HIV-2 foram testadas no Instituto de Medicina Tropical, Bélgica. A sensibilidade diagnóstica para detecção de anticorpos anti-HIV, calculada em 500 amostras reagentes, é de 99,8%.

	Bioline™ HIV/Syphilis Duo		
	Não reagente a HIV	Reagente a HIV	Sensibilidade (IC de 95%)
Reagente a anti-HIV-1	1	259	99,8 % (98,9 - 100%)
Reagente a anti-HIV-1 subtipo não B	0	40	
Reagente a anti-HIV-1 e anti-TP	0	100	
Reagente a anti-HIV-2	0	100	
Total	1	499	

2) Amostras reagentes anti-*Treponema pallidum*

150 amostras reagentes anti-*Treponema pallidum*, dentre as quais 100 amostras reagentes anti-HIV-1 e 50 não reagentes anti-HIV-1 foram testadas no Instituto de Medicina Tropical, Bélgica. A sensibilidade diagnóstica para detecção de anticorpos anti-*Treponema pallidum*, calculada em 150 amostras reagentes confirmadas, é de 90,0%.

		Bioline™ HIV/Syphilis Duo	
		Não reagente a sífilis	Reagente a sífilis
Reagente a anti-HIV-1	13	87	Sensibilidade (IC de 95%)
Não reagente a anti-HIV-1	2	48	
Total	15	135	90,0% (84,0 - 94,3%)

2. Especificidade diagnóstica

No total, foram testadas 1.000 amostras de plasma com EDTA e 500 de sangue total de doadores de sangue. As amostras vieram de dois postos de coleta na Alemanha: Frankfurt e Kassel.

		HIV		Sífilis	
		Não reagente	Reagente	Não reagente	Reagente
Doadores de sangue	Plasma com EDTA	1.000	0	1.000	0
	Sangue total	500	0	499	1
Especificidade (IC de 95%)		100% (99,7 - 100%)		99,93% (99,6 - 100%)	

3. Os laboratórios em Gana, México, Laos, Togo, Quênia e Mianmar participaram da avaliação durante os anos de 2012–2013. Cada local caracterizou o soro usando teste de aglutinação de partículas *T. pallidum* ou o teste de hemaglutinação *T. pallidum* e o imunoensaio enzimático do HIV, Western Blot, e/ou testes rápidos de anticorpos contra HIV.

1) Desempenho laboratorial para detecção de anti-HIV

País	Ano	n	Reagente verdadeiro	Reagente falso	Não reagente falso	Não reagente verdadeiro	Estimativa de sensibilidade (IC de 95%)	Estimativa de especificidade (IC de 95%)
Gana	2012	400	250	0	0	150	100% (98,54 - 100%)	100% (97,57 - 100%)
Togo	2013	310	203	0	0	107	100% (98,20 - 100%)	100% (96,61 - 100%)
Mianmar	2013	245	114	1	0	130	100% (96,82 - 100%)	99,24% (95,82 - 99,98%)
Quênia	2013	698	345	0	1	352	99,71% (98,40 - 99,99%)	100% (98,96 - 100%)
México	2013	527	158	0	0	369	100% (97,69 - 100%)	100% (99,01 - 100%)
Laos	2013	156	53	3	0	100	100% (93,28 - 100%)	97,09% (91,72 - 99,40%)
Total	-	2.336	1.123	4	1	1.208	99,91% (99,51 - 100%)	99,67% (99,16 - 99,91%)

2) Desempenho laboratorial para detecção de anti-*Treponema pallidum*

País	Ano	n	Reagente verdadeiro	Reagente falso	Não reagente falso	Não reagente verdadeiro	Estimativa de sensibilidade (IC de 95%)	Estimativa de especificidade (IC de 95%)
Gana	2012	400	250	1	0	149	100% (98,54 - 100%)	99,33% (96,34 - 99,98%)
Togo	2013	241	88	1	0	152	100% (95,89 - 100%)	99,35% (96,41 - 99,98%)
Mianmar	2013	200	74	1	1	124	98,67% (92,79 - 99,97%)	99,20% (95,62 - 99,98%)
Quênia	2013	698	85	0	0	613	100% (95,75 - 100%)	100% (99,40 - 100%)
México	2013	414	106	1	1	306	99,07% (94,90 - 99,98%)	99,67% (98,20 - 99,99%)
Laos	2013	106	6	0	0	100	100% (54,07 - 100%)	100% (96,38 - 100%)
Total	-	2.059	609	4	2	1.444	99,67% (98,82 - 99,96%)	99,72% (99,29 - 99,92%)

4. Sensibilidade em painéis de soroconversão

Foram testados 30 painéis de soroconversão de HIV disponíveis no mercado mostrando como a detecção precoce pode ser obtida com o teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo. 20 painéis de HIV Ab (pertencentes a 62 amostras de soroconversão precoce) eram do Instituto de Medicina Tropical, e 10 painéis (pertencentes a 12 amostras de soroconversão precoce) eram do Instituto Paul-Ehrlich. O desempenho do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo em painéis de soroconversão é comparável a outros testes de triagem anti-HIV-1/2 e testes rápidos com a marca CE.

5. Especificidade analítica

• Reatividade cruzada

Os seguintes 16 patógenos de reação cruzada potencial não tiveram efeito nos resultados do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

Anti-HBs	EBV	HIV (para a linha SYP)	Sífilis (para a linha HIV)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HAV	HTLV	Toxoplasma
Clamídia	HBsAg	Influenza	<i>Trypanosoma cruzi</i> I / II
CMV	HCV	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Trypanosoma gambiense</i>

• Substâncias interferentes

As nove substâncias a seguir não tiveram efeito nos resultados do teste Bioline™ HIV/Syphilis Duo.

: Mulheres grávidas, colesterol alto (245 mg/dL), bilirrubina alta (1,4 mg/dL), fator reumatoide (28 IU/ml), nível lipêmico, hemólise, autoimunidade, cirrose alcoólica, gravidez múltipara

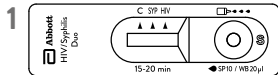
- Substâncias farmacêuticas

Não houve interferência significativa nos seguintes 25 medicamentos com o Bioline™ HIV/Syphilis Duo. Todos os medicamentos foram testados em concentrações de 250 µg/ml.

Abacavir	Colecalciferol	Ácido fólico	Ácido L-ascórbico	Pantoprazol
Acetaminofeno	Ciclobenzaprina	Hidroclorotiazida	Sulfato de magnésio	Pirazinamida
Ácido acetilsalicílico	Darunavir	Ibuprofeno	Metformina	Rifampicina
Amoxicilina	Diclofenaco	Cloreto de ferro	Naproxeno	Ritonavir
Aspirina	Ergocalciferol	Isoniazida	Nevirapina	Ácido salicílico

6. A reprodutibilidade do Bioline™ HIV/Syphilis Duo foi demonstrada por estudos dentro de cada operação, entre as operações e de um lote a outro usando painéis de referência interna. Todos os valores eram idênticos aos critérios de aceitação do painel de referência.

PREPARAÇÃO



Abra a bolsa de folha de alumínio e procure o seguinte:

1. Dispositivo de teste
2. Dessecante

Em seguida, coloque uma etiqueta no dispositivo com o identificador do paciente.

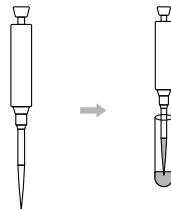
◆ SP10 / WB 20 µl : 10 µl de amostra de plasma ou soro ou 20 µl de amostra de sangue total

□◆◆◆ : Diluente de ensaio 3 gotas

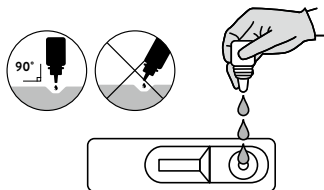
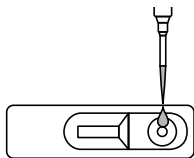
PROCEDIMENTO DE TESTE

I. Amostra de sangue (por venopunção), plasma ou soro

- 1 Usando uma micropipeta, tire plasma ou soro: amostra de **10 µL** ou sangue total: amostra de **20 µL**.

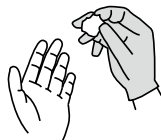


- 2** Coloque uma amostra de **10 μL** de plasma ou soro ou amostra de **20 μL** de amostra de sangue total no poço da amostra marcado com "S".
- 3** Coloque **três gotas** (aproximadamente 100 μL) de diluente de teste no poço de amostra marcado com "S". Segure o frasco na vertical durante a colocação. Não deixe o bico do frasco tocar o dispositivo para evitar contaminação cruzada.
- 4** Interprete os resultados do teste 15 a 20 minutos após acrescentar o diluente do teste. Uma leitura feita fora do intervalo determinado (antes de 15 minutos ou depois de 20 minutos) pode fornecer resultados falsos.



II. Amostra de sangue (com uma lanceta)

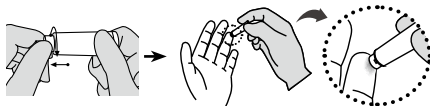
- 1** Limpe a área da punção com um swab com álcool.



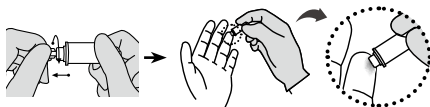
- 2** Aperte a ponta do dedo e perfure sua lateral com uma lanceta fornecida. Limpe a primeira gota de sangue. A seguir, descarte imediatamente a lanceta com segurança.



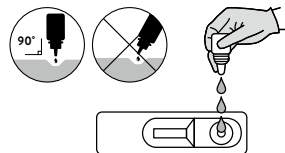
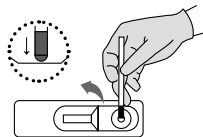
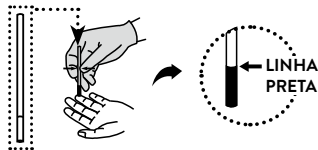
OU



OU



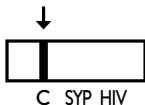
- 3 Mergulhe a extremidade aberta de uma pipeta capilar nova de **20 μ l** na próxima gota de sangue e solte a pressão para colher o sangue para a pipeta capilar até a linha preta.
- 4 Coloque **20 μ l** de amostra de sangue total no poço de amostra marcado com "S". Pressione levemente a pipeta capilar contra a almofada da amostra quando for colocar a amostra.
- 5 Coloque **três gotas** (aproximadamente 100 μ L) de diluente de teste no poço de amostra marcado com "S". Segure o frasco na vertical durante a colocação. Não deixe o bico do frasco tocar o dispositivo para evitar contaminação cruzada.
- 6 Interprete os resultados do teste 15 a 20 minutos após acrescentar o diluente do teste. Uma leitura feita fora do intervalo determinado (antes de 15 minutos ou depois de 20 minutos) pode fornecer resultados falsos.



INTERPRETAÇÃO

Não reagente

A presença de apenas uma linha roxa (C) dentro da janela de resultado indica um resultado não reagente.

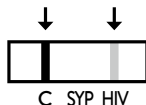
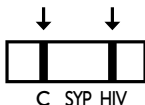


Reagente

⚠ Cuidado: A presença de qualquer linha de teste, independentemente de ser fraca ou não, indica que o resultado é considerado reagente.

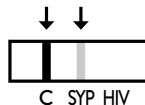
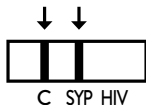
Reagente a HIV-1/2

Presença de linhas "C" e "HIV"



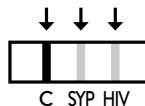
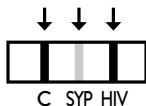
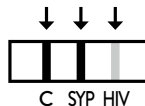
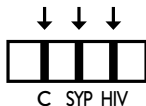
Reagente a sífilis

Presença de linhas "C" e "SYP"



Reagente a HIV-1/2 e sífilis

Presença de linhas "C", "HIV" e "SYP"



Inválido

A ausência da linha de controle (C) e/ou a presença de uma mancha rosa/roxa na janela de resultado indica um resultado inválido. Pode ser que as instruções não tenham sido seguidas corretamente, ou o teste pode estar deteriorado. Recomenda-se que a amostra seja testada novamente com um novo dispositivo de teste.



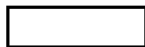
C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV



C SYP HIV

Produto. Aviso:

Embora tenham sido tomadas todas as precauções para garantir a capacidade e a precisão de diagnóstico deste produto, o produto é usado fora do controle do fabricante e do distribuidor, e os resultados dos testes podem, dessa forma, ser afetados por fatores ambientais e/ou erro do usuário. O indivíduo do diagnóstico deve consultar um médico para confirmação posterior do resultado do teste.

Advertência:

Os fabricantes e distribuidores deste produto não são responsáveis por qualquer perda, ônus, reivindicação, custo ou dano direto, indireto ou consequente decorrente de ou relacionado a um diagnóstico reagente ou não reagente incorreto derivado do uso deste produto.

GLOSSARY OF SYMBOLS / GLOSSAIRE DES SYMBOLES / GLOSARIO DE SÍMBOLOS / GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS

	Temperature limitation Limites de température Limitaciones de temperatura Limite de temperatura		Lot Number No. de lot Número de lote Número do lote
	For <i>in vitro</i> diagnostic use only Pour diagnostic <i>in vitro</i> uniquement Solo para uso de diagnóstico <i>in vitro</i> Use apenas para diagnóstico <i>in vitro</i>		Catalog Number Code produit Número de referencia Número de catálogo
	Do not reuse Usage unique No reutilizar Não reutilize		Contains sufficient for X tests Permet de réaliser X tests Contenido suficiente para X pruebas Conteúdo suficiente para X testes
	Date of manufacture Date de fabrication Fecha de fabricación Data de fabricação		Instructions for use Attention, voir mode d'emploi Atención, ver instrucciones de uso Instruções de uso
	Use By Date de péremption Fecha de caducidad Utilize antes de		Manufacturer Fabricant Fabricante Fabricante

GLOSSARY OF SYMBOLS / GLOSSAIRE DES SYMBOLES / GLOSARIO DE SÍMBOLOS / GLOSSÁRIO DE SÍMBOLOS



Keep away from sunlight
Conserver à l'abri de la lumière du soleil
Manténgase fuera de la luz del sol
Manter afastado da luz solar



Keep dry
Conserver au sec
Manténgase seco
Conservar seco



Biological Risks
Risques biologiques
Riesgos biológicos
Riscos biológicos



Do not use if package is damaged
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
No utilizar si el envase está dañado
Não utilizar se a embalagem estiver danificada



Caution
Attention
Precaución
Cuidado

**BIBLIOGRAPHY OF SUGGESTED READING /
BIBLIOGRAPHIE SUGGÉRÉE /
BIBLIOGRAFÍA DE LECTURA RECOMENDADA /
BIBLIOGRAFIA DE LEITURA SUGERIDA**

1. Miller JN : Value and limitation of nontreponemal and treponemal tests in the laboratory diagnosis of syphilis. Clin. Obstet Gynecol 18: 191-203, 1975.
2. Lefevre J-C, Bertrand M-A, Baogriaud R : Evaluation of Captia enzyme immunoassays for detection of immunoglobulins G and M to *Treponema pallidum* in syphilis. J Clin Microbiol 28 : 1704-1707, 1990.
3. V.S. Ivanov, Z.K. Suvorova, L.D. Tchikin, A.T. Kozitch and V.T. Ivanov: Effective method for synthetic peptide immobilization that increases the sensitivity and specificity of ELISA procedures Journal of Immunological Methods, 153 (1992) 229-233.
4. Mi Jin Sohn, Young Hae Chong, Ji Eun Chang, Young Ik Lee: Overexpression and simple purification of human immunodeficiency virus-1 gag epitope derived from a recombinant antigen in *E. coli* and its use in ELISA. Journal of Biotechnology 34 (1994) 149-155.
5. Laboratory diagnostics for HIV Infection. Butto S. et al. Centro Nazionale AIDS, Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italy. Ann Ist Super Sanita. 2010 Vol. 46 no.1: 24-33.
6. HIV Diagnostic Testing: Evolving Technology and Testing Strategies. Daskalakis D. et al. 2011. New York University Medical Center, USA. Top Antivir Med. 2011 Vol. 19 (1): 18-22.
7. Laboratorial Diagnosis of Syphilis, Syphilis – Recognition, Description and Diagnosis. 2011 Neuza Satomi Sato et al. (Ed.), ISBN: 978-953-307-554-9, InTech.
8. The laboratory diagnosis of Syphilis. 2005 Ratnam et al. Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 16 No 1 January/February 2005.
9. O'Connell RJ, Merritt TM, Malia JA, et al. Performance of the OraQuick Rapid Antibody Test for Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Patients with Various Levels of Exposure to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41(5):2153-2155.
10. O'Connell RJ, Agan BK, Anderson SA, et al. Sensitivity of the Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test Using Samples from Human Immunodeficiency Virus Type 1-Positive Individuals with Various Levels of Exposure to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44(5): 1831-1833.
11. Websites For Peer reviews
 - [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(15\)00201-5/references](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292(15)00201-5/references)
 - http://sti.bmj.com/content/89/Suppl_1/A56.1
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908677>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734088>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339379>
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391806>



Abbott Diagnostics Korea Inc.

65, Borahagal-ro, Giheung-gu, Yongin-si, Gyeonggi-do, 17099,

Republic of Korea

Tel : 82-31-899-2800 | Fax : 82-31-899-2840

globalpointofcare.abbott

Date issued : 2021. 03
06FK37-04-A0

© 2021 Abbott. All rights reserved.

All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners.