



BIOPHEN™ DiXal

Ref 221030
 R1 R2 3 x 2,5 ml
 R3 4 x 20 ml

Revize: 12_2023

POUŽITÍ:

Chromogenní anti-Xa test pro In Vitro kvantitativní stanovení přímých inhibitorů faktoru Xa (DiXals) v lidské citrátové plazmě za použití automatizované metody. Měření je určeno pro monitorování antikoagulační aktivity v různých klinických situacích pacientů s orální antikoagulační terapií (Rivaroxaban, Apixaban nebo Edoxaban). Pouze pro in vitro laboratorní měření vyškoleným personálem.

SOUHRN:

Technický¹⁻⁴:

BIOPHEN™ DiXal souprava je určena pro dvou-krokovou chromogenní metodu specifickou pro přímé inhibitory FXa. Metoda není citlivá na hepariny (UFH a LMWH).

Klinický¹⁻⁸:

Měření koncentrace přímého inhibitoru FXa může být užitečné v některých klinických situacích u nemocných léčených přímými inhibitory FXa – např. při akutní chirurgii, v situacích s rizikem krvácení, při nehodách, u pacientů s trombotickými a krvácivými potížemi nebo při podezření na předávkování.

PRINCIP STANOVENÍ:

BIOPHEN™ DiXal je chromogenní metoda založená na inhibici konstantního a v nadbytku přidaného množství faktoru Xa (FXa) testovaným DiXal a hydrolyzou na FXa specifického chromogenního substrátu zbylým FXa. Uvolní se pNA a jeho množství je přímo úměrné aktivitě zbylého FXa. Je zde tedy nepřímá závislost mezi koncentrací DiXal v testovaném vzorku a intenzitou zabarvení odpovídajícího množství uvolněného pNA. Změna zabarvení se měří při vlnové délce 405 nm.

REAGENCIE:

R1 FXa (h): Čištěný lidský FXa přibližně o 10 U/ml, lyofilizováno. Obsahuje BSA a stabilizátory.

R2 Substrát: FXa specifický substrát (CS-11(65)) přibližně o 2 mg/ml, lyofilizovaný. Obsahuje stabilizátory.

R3 Pufr: Tris-NaCl-EDTA reakční pufr s pH 7,85, obsahuje heparin neutralizující látky, konzervační přísady a stabilizátory.

Produkt není klasifikován jako nebezpečný dle EC regulace 1272/2008 [CLP], a proto nepodléhá předpisům o značení.

UPOZORNĚNÍ

- Některé reagenty v soupravě obsahují materiál lidského a zvířecího původu. Plazma použitá k výrobě takového materiálu byla testována registrovanými metodami a shledána negativní na přítomnost protilátek HIV 1, HIV 2 a HCV a antigenu Hepatitidy B. Přesto žádná metoda testování nemůže kompletně vyloučit přítomnost infekčních agens. Proto musí být tyto reagenty považovány za potencionálně infekční se všemi odpovídajícími bezpečnostními opatřeními.
- Odpadní materiál zlikvidujte dle lokálních směrnic o zacházení s odpadem.
- Používejte pouze reagenty ze souprav o stejné šarži.
- Jakékoliv závažné potíže s produktem hlaste výrobci nebo jeho zástupci ve Vašem regionu.
- Souhm pro Bezpečnost a Výkonost (SSP) je k dispozici na veřejné stránce Eudamed.

PŘÍPRAVA REAGENCIÍ:

Reagenty jsou lyofilizovány pod vakuem v jejich lahvičkách. Vyvarujte se ztráty lyofilizátu při otevírání lahvičky.

R1 R2 Rozpusťte obsah každé lahvičky **přesně s 2,5 ml destilované vody**. Dobře promíchejte, dokud se produkt úplně nerozpustí. Zamezte tvorbě pěny a ihned po zamíchání reagentů vložte do analyzátoru podle instrukcí přístroje.

R3 Připraven k použití. Před použitím nechte stabilizovat po dobu 30 minut za pokojové teploty (18-25°C), promíchejte před každým použitím.

SKLADOVÁNÍ:

Reagenty musí být skladovány při 2-8°C ve svém originálním obalu. Je pak stabilní do data expirace uvedeného na krabičce.

R1 R2 R3 Stabilita reagentů po otevření, chráněné před kontaminací a odpařováním, uzavřené, je:

- 14 dní při teplotě 2-8°C
- Stabilita v analyzátoru: viz specifická aplikace.

Distributor: Diagnostica s.r.o., Za Trať 686, Praha 9, Česká republika, tel.+420 266 315 909, Fax.+420 266 316 000, e-mail: info@diagnostica.cz, www.diagnostica.cz



Žluté zbarvení značí kontaminaci substrátu. Reagenty znehodnotte a načnete novou lahvičku.

REAGENCIE A MATERIÁL POTŘEBNÝ, ALE V KITU NEOBSAŽENÝ:

Specifické kalibrační a kontrolní plazmy.

Kalibrátor	BIOPHEN™ Apixaban Calibrator / Low	BIOPHEN™ Rivaroxaban Calibrator / Low	BIOPHEN™ Edoxaban Calibrator / Low
Kat. číslo	226201 / 226101	222701 / 226001	226501 / 226401
Kontroly	BIOPHEN™ Apixaban Control / Low	BIOPHEN™ Rivaroxaban Control / Low	BIOPHEN™ Edoxaban Control / Low
Kat. číslo	225301 / 225201	224501 / 225101	225501 / 225401

Automatický analyzátor pro chromogenní měření jako jsou CS-série, STA-R®, ACL-TOP®, CN-série.

Laboratorní materiál.

Dle potřeby Tris-NaCl-EDTA pufr (AR032A / AR032K).

Pro aplikace na jiné analyzátoře mohou být validovány výrobcem přístroje dle regulace (EU) 2017/746 v případě, že zamýšlené použití reagenty je zachováno.

NÁVAZNOST:

Certifikát návaznosti a návody k použití výše uvedených kalibračních a kontrolních plazem jsou k dispozici na stránkách dodavatele a výrobce. Pro další informace viz návody k použití.

PŘÍPRAVA PLAZMY A ODBĚR VZORKU:

Krev (9 dílů) by měla být opatrně odebrána do antikoagulantu citrátu tri-sodného (1 díl; 0,109 M, 3,2%) přímou venepunkcí. První zkumavka by měla být znehodnocena. Příprava a skladování vzorků se provádí dle lokálních doporučení (v USA směrnice CLSI H21-A5)^{9, 11}.

Plazma nesmí být při pokojové teplotě déle než 4 hodiny.

Pokud měření nebude dokončeno do 4 hodin, zmrazte plazmu při -20°C nebo méně.

Takto zmražené vzorky rozmrazujte při 37°C pouze jednou.

PROVEDENÍ TESTU:

Pro specifické instrukce viz aplikační protokol pro použitý typ analyzátoru. Aplikační protokoly obsahují specifickou manipulaci s materiálem a informace o průběhu měření.

Informace v aplikačních protokolech doplňují zde uvedené informace.

KONTROLA KVALITY:

Kontrola kvality umožňuje validovat shodu metody a homogenitu reaktivity mezi sériemi při použití stejné šarže reagenty.

Začněte kontrolu kvality do každé série testů, podle správných laboratorních postupů, pro validaci testu.

Nová kalibrace musí být provedena nejméně pro každou novou šarži reagenty, po každé významné opravě či údržbě přístroje, nebo když výsledek kontrol je mimo přijatelné meze.

Každá laboratoř si musí stanovit vlastní přijatelné rozmezí a verifikovat průběh měření na svém analytickém systému.

VÝSLEDEK:

- Koncentrace DiXal (ng/ml) v měřeném vzorku jsou přímo odečítány z kalibrační křivky, pokud je použito standardní ředění.
- Variabilita mezi šaržemi, měřená na 3 šaržích, je: %CV = 1,6%
- Výsledky by měly být interpretovány dle klinického a biologického stavu pacienta.

LIMITY:

- Abyste zajistili optimální výkon měření, postupujte pozorně dle instrukcí validovaných výrobcem HYPHEN BioMed.
- Jakákoliv reagenty neobvyklého vzhledu nebo vykazující známky kontaminace musí být znehodnocena.
- Jakékoliv podezřelý vzorky, nebo vzorky vykazující známky aktivace, musí být znehodnoceny.
- Vzorky s vysokou předpokládanou koncentrací mohou být předem naředěny v poolované normální plazmě. Naměřená koncentrace musí být pak násobena dodatečným dilučním faktorem.
- Pokud jsou reagenty použity pod jinými podmínkami, než které jsou validovány společností HYPHEN BioMed, výsledky měření se mohou lišit. Laboratoř je

zodpovědná za validaci změn mimo zmíněné v HYPHEN BioMed aplikačních protokolech nebo v Návodu na Použití.

- V případě podání antidota andexanet alfa nejsou komerční měření anti-FXa aktivity vhodné pro měření anti-Xa aktivity^{12,13}, jelikož se FXa inhibitor odpojí od andexanet alfa. To způsobuje falešně zvýšenou anti-FXa aktivitu, a tudíž podstatně podcenění efektu andexanet alfa. Data pro BIOPHEN™ DiXal měření nebyla stanovena.

PŘEDPOKLÁDANÉ HODNOTY:

Apixaban, Rivaroxaban a Edoxaban nejsou v normální plazmě. Pro každý anti-Xa lék musí být stanoveno přijatelné rozmezí, terapeutické rozmezí a krvácivé riziko dle místních platných doporučení.

CHARAKTERISTIKA:

Studie výkonu byly provedeny dle CLSI doporučení.

Následující data představují typické výsledky, ale nejsou specifikacemi pro BIOPHEN™ DiXal.

Matematická analýza byla provedena a validována statistickým softwarem dle CLSI regulací.

Veškerá data jsou uvedena v specifických aplikačních protokolech pro použití analyzátor.

Analytická výkonnost

Rozmezí

Rozmezí měření je definováno analytickým systémem a je uvedeno v aplikačním protokolu pro daný analyzátor.

Přesnost

Studie přesnosti měření byly provedeny laboratorními kontrolami a upravenou poolovanou plazmou. Koeficient variace (CV) pro všechny vzorky byl méně než 8,0% pro opakovatelnost, méně než 10,0% pro reprodukovatelnost a méně než 10,0% v laboratoři. Viz daný aplikační protokol pro použitý analyzátor.

Interference

Interference jsou definovány analytickým systémem a jsou uvedeny v aplikačním protokolu.

Dle principu metody nejsou předpokládány interference koagulačních faktorů (např.: FII, FX). Na měření nemají žádný vliv hepariny (LMWH a UFH) do 2 IU/ml.

Klinická výkonnost

ACL-TOP® přístroje			
Analyt	Lineární regrese	R	Referenční metoda
Apixaban	Y = 0,90x + 3,95	0,996	HemosL® Liquid Anti-Xa
Rivaroxaban	Y = 1,18x + 0,54	0,987	HemosL® Liquid Anti-Xa

STA-R® přístroje			
Analyt	Lineární regrese	R	Referenční metoda
Edoxaban	Y = 0,90x + 9,15	0,972	STA® – Liquid Anti-Xa

Citlivost/Specificita

ACL-TOP® přístroje					
Analyt	Citlivost	Specificita	LR+	LR-	Prostor pod ROC křivkou
Apixaban	1,000	0,966	23,6	0,0	1,000
Rivaroxaban	1,000	0,942	17,3	0,0	1,000
STA-R® přístroje					
Analyt	Citlivost	Specificita	LR+	LR-	Prostor pod ROC křivkou
Edoxaban	1,000	0,984	62,5	0,0	1,000

LR+: Poměr pravděpodobnosti +

LR-: Poměr pravděpodobnosti -

REFERENCE:

1. Gosselin, R. C. *et al.* An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol* (2019).
2. Samuelson, B. T. *et al.* Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* (2017).
3. Douxfils, J. *et al.* Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* (2018).
4. Cuker, A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* (2016).
5. Witt, D. M. *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood* (2018).
6. Levy, J. H. *et al.* When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* (2016).
7. Douxfils J. *et al.* Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* (2013).

8. Ruff CT. *et al.* Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* (2015).
9. CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline" (2008).
10. Douxfils J. *et al.* Non-VKA Oral Anticoagulants: Accurate Measurement of Plasma Drug. *BioMed Research International* (2015).
11. Gosselin R.C. *et al.* International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018.
12. Commercial anti-FXa activity assays are unsuitable for measuring anti-FXa activity following administration of andexanet alfa. European Medicine Agency [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Jun 17]. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/ondexxya-andexanet-alfacommercial-anti-fxa-activity-assays-are-unsuitable-measuring-anti-fxa>
13. Tomoda H. *et al.* Andexanet Alfa for Bleeding with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019.

REF Katalogové číslo	LOT Číslo šarže	IVD In Vitro diagnostický prostředek
Rx Numerický identifikátor reagentie Teplota	Viz návod k použití	WHO STD WHO kód standardu Expirace
CE CE značka s číslem certifikovaného orgánu	Výrobce	CONTENTS Obsah
Cx Numerický identifikátor kontroly	Rekonstituční objem	CONTAINS Obsahuje
EXP Doba Expirace	Viz aplikační protokol	UNIT Jednotky
TARGET VALUE Cílová hodnota	Počet testů	GALx Numerický identifikátor kalibrátoru
UDI Identifikátor produktu	Skladujte mimo sluneční světlo	Obsahuje lidskou plazmu nebo deriváty
DANGER Nebezpečí	Obsahuje materiál biologického původu	UK CA UKCA značení konformity
Biologické riziko	WARNING Varování	ACCEPTANCE RANGE Přijatelné rozmezí

Distributor: Diagnostica s.r.o, Za Trať 686, Praha 9, Česká republika, tel.+420 266 315 909, Fax.+420 266 316 000, e-mail: info@diagnostica.cz, www.diagnostica.cz