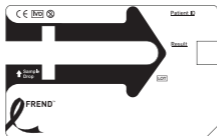


FREND D-Dimer

 REF FRDD 025



- English
- German
- Italian
- Spanish
- French
- Portuguese

FREND D-Dimer

Quantitative Assay for Fibrin Degradation product

REF FRDD 025

IVD For *in vitro* diagnostic use only

1. Intended use

The FREND D-Dimer is designed for *in vitro* quantitative measurement of Fibrin degradation products (FbDP, D-Dimer) in human plasma (Sodium citrate) by fluorescence immunoassay. The FREND D-Dimer is indicated for use in conjunction with a clinical pretest probability assessment model to exclude deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) disease in outpatients suspected of DVT or PE. For professional use only.

2. Principle of the assay

D-Dimer is a final product of fibrin degradation resulting from the fibrinolysis of cross-linked fibrin in blood clots by plasmin.^[1] D-Dimer consists of two D fragments of the fibrin protein linked together through covalent bonds between γ -chains and is considered a marker of fibrinolysis of fibrin clots.^[2] Elevated levels of D-Dimer are not specific to any single disease but can indicate the presence of active clotting and fibrinolysis. It is associated with abnormal blood clotting conditions such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and disseminated intravascular coagulation (DIC).^[3]

In clinical practice, a D-Dimer test is often used to rule out conditions like DVT and PE, particularly in patients with low to moderate pre-test probability.^[4, 5] A negative D-Dimer test, indicating low levels of the protein,

can exclude the presence of significant clotting, reducing the need for more invasive or expensive tests like imaging studies.^[6] However, since elevated D-Dimer levels can also be seen in conditions like infection, inflammation, and cancer, it is used in conjunction with other clinical assessments to guide diagnosis and treatment.^[7]

The FREND D-Dimer test cartridge is a one-time-use rapid "Sandwich" immunoassay utilizing fluorescent nanoparticle in microfluidic flow to capture and quantify total D-Dimer in sodium citrate plasma specimens. The drop of 35 μ L patient sample is added to the FREND D-Dimer cartridge, interacting with D-Dimer antibodies conjugated fluorescent nanoparticles. The mixture moves via Capillary action to the detection region, where fluorescent nanoparticle complexes are grabbed. The fluorescence intensities from the complexes are measured and D-Dimer concentration is calculated by the FREND™ System.

3. Material provided

Q'ty	Contents	Catalogue number
25	FREND D-Dimer cartridge(s)	FRDD 025
30	Disposable pipette tip(s)	
1	FREND D-Dimer Code chip	
1	FREND D-Dimer Package Insert	

4. Materials required but not provided

- The FREND™ System
- Micro-pipette, or any pipettor, capable of delivering 35 μ L.
- Personal protective equipment and biohazard waste disposal containers

5. Warning and Precautions

- The FREND D-Dimer cartridges are intended for in vitro diagnostic use only.
- The FREND D-Dimer cartridges are only to be used on the NanoEntek FREND™ System.
- The FREND D-Dimer cartridges are disposable, single use devices. Do not reuse them under any circumstances.
- Allow sealed cartridges to come to room temperature for 15-30 minutes prior to use.

- Cartridges should not be frozen.
- Assure the humidity in the laboratory is in the 10-80% range when tests are run.
- Avoid high humidity, direct sunlight or heat in the area used for cartridge storage.
- Avoid cross-contamination between samples by using a new pipette tip for each new specimen.
- Inaccurate results are possible if the sample used is contaminated in any way.
- Using specimens containing clotted fibrin could result in erroneous result.
- Over or under loading the cartridge with sample may result in inaccurate results.
- Do not use the cartridges beyond the expiration date on the pouch.
- Do not use the cartridge if the pouch is damaged or the seal is broken.
- Perform testing as specified in the Package Insert Sheet and User Manual.
- Keep the cartridge sealed in the pouch until ready for use.
- Use the cartridge immediately after opening the pouch.
- Handle specimens in accordance with the OSHA Standard on Boodborne Pathogens.
- Human specimens are not used in the preparation of this product, however, since human specimens will be used for samples and other quality control products in the laboratory may be derived from human materials, Use Universal Precautions when handling all specimens and controls. Wear disposable gloves when handling the cartridges and the samples.
- Wash hands thoroughly and often after handling reagent cartridges or samples.
- Do not ingest the silica gel packet found in the cartridge pouch.

6. Storage and Stability

All unopened materials are stable until the expiration date on the label when stored at the specified temperature. Reagent stability has been demonstrated for twelve months from the date of manufacture.

The expiration date is clearly indicated on the product box and the cartridges.

Materials	Catalogue number
Refrigerator temperature storage (2~8 °C)	
FREND D-Dimer cartridges	FRDD 025
Room temperature storage (18~25 °C)	
Pipette tips	None

7. Specimen collection and handling

Human plasma (Sodium citrate) samples are suitable for use with FREND D-Dimer cartridges.

Follow instructions detailed in this package insert as well as the specimen collection tube manufacturer's instructions for specimen collection and preparation (including manufacturer's instructions for centrifugation time and speed.)

For Sodium citrate plasma, a venous blood sample is collected aseptically with the designated additive. After allowing the specimen to sufficiently mix with anticoagulant at room temperature, the sample tube can be centrifuged for 10 minutes at 3,000 rpm. Sample may be stored at 2~8°C for up to 6 hours prior to analysis. If the analysis is scheduled to be done at some later time, the sample should be stored frozen at -20°C or below for future use. Repeated freeze-thaw cycles should be avoided. Prior to assay, slowly bring frozen samples to room temperature (64~77°F or 18~25°C) and mix gently but thoroughly before test.

Sample may be stored at 2~8°C for up to 6 hours prior to analysis. If the analysis is scheduled to be done at some later time, the sample should be stored frozen at -20°C or below for future use. Repeated freeze-thaw cycles should be avoided. Prior to assay, slowly bring frozen samples to room temperature (64~77°F or 18~25°C) and mix gently but thoroughly before test.

For optimal results, avoid grossly hemolytic, lipemic, or turbid specimens. Specimens should be free of aggregated fibrin, red blood cells, or other particulate matter. When pipetting into the FREND D-Dimer cartridge sample inlet, ensure that bubbles in the sample are avoided. Bubbles may restrict flow and result in an incomplete or erroneous test result.

8. Procedure

Calibration

There is no need for calibration to be performed by the end user. All calibration statistics and information have been electronically stored on the FREND D-Dimer Code chip included in each box of FREND D-Dimer cartridges. The FREND D-Dimer Code chip is specific for each lot of FREND D-Dimer cartridges. Always run external quality control samples to verify that the D-Dimer results obtained on the FRENDSM System meet the laboratory criteria for acceptability for each lot of FREND D-Dimer cartridge.

Code chip installation

Please refer to the FRENDSM System User manual for more detailed instructions relative to the Code chip installation. Abbreviated instructions are as follows:

- 1) Insert the FRENDSM System electrical cord into an appropriate outlet.
- 2) Insert the Code chip into the Code chip slot at the rear of the system following the arrows.
- 3) Press the **'Setup'** button on the **'Main'** screen.
- 4) Press the **'Code chip'** button on the **'Setup'** screen.
- 5) The information embedded on the FREND D-Dimer Code chip is automatically saved on the FRENDSM System.
- 6) When the Code chip installation is completed, press the **'OK'** button to go to the **'Setup'** screen.
- 7) Press the **'Item'** button on the **'Setup'** screen.
- 8) Check the FREND D-Dimer cartridge lot number and the installation date of the Code chip.
- 9) Press the **'Home'** button to go to the **'Main'** screen to begin running external quality control and patient samples.

Quality control

1. FRENDSM System QC cartridges

The FRENDSM QC cartridge contains multiple controls to check the optics of the system. By testing with the QC cartridge, the analytical components of the system; (1) laser power (2) alignment, and (3) mechanical integrity are confirmed.

For each day of patient testing, perform QC Cartridge testing. Refer to the Quality Control Procedures section in the User manual of FREND™ System. In brief, perform QC Cartridge testing for the following conditions:

- 1) Upon initial setup of the system
- 2) Each day of patient testing,
- 3) When the system has been transported or moved
- 4) Whenever there is uncertainty about the performance of the system,
- 5) Whenever required by your laboratory's quality control requirements.

2. Internal procedural controls

The FREND D-Dimer test cartridge contains built-in control features. Fluorescence signal in the Reference Zone of each cartridge shows: (1) that enough sample volume is added, (2) that proper flow is obtained, and (3) that the antibody is reactive. If this Reference Zone signal is missing or lower than the threshold, the FREND™ System considers it as an incorrect or failed test, and produces an error message instead of a test result. In addition, with each cartridge run, the system monitors, in part, for (1) flow of sample, (2) speed of sample flow, (3) shelf-life of cartridge components, (4) function of internal barcode scanner, and (5) function of scanner's mechanical components.

3. External quality control testing

Commercially available controls from a variety of manufacturers are available that contain D-Dimer as a measure analyst. It is recommended that a minimum of two (2) levels of controls be run at least once per month or once for each new lot, whichever comes earlier. However, controls should be run according to the local requirements for each laboratory. Each laboratory should establish its own criteria based on the following parameters.

- 1) Each new lot,
- 2) Each new shipment (even if from the same lot previously received),
- 3) Each new operator (an individual who has not run the tests for at least two weeks),
- 4) Monthly, as a continued check on storage conditions,
- 5) Whenever problems (storage, operator, or other) are identified,
- 6) Or other times as required by your laboratory's standard QC procedures.

Individual laboratory policy will dictate exactly which control materials and lot numbers should be run, the frequency with which controls are to be tested, criteria for acceptance if the results and required corrective action to be taken

if results do not meet laboratory criteria. If any external quality control sample values are out of the acceptable range, it will be necessary to investigate the problem before reporting patient results to assure there is not an instrument or software malfunction. Do not assay patient samples on the FREND™ System using the FREND D-Dimer if quality control results do not fall within the acceptable ranges. Each laboratory operates under a different set of regulations. Every laboratory must follow the standardized procedures acceptable to the regulatory agencies to whom the laboratory is responsible.

Specimen processing

1. Preparation

Remove sufficient FREND D-Dimer cartridges from the refrigerator to test the number of patient samples. Allow the tubes and the sealed pouches containing the cartridges to come to room temperature for 15-30 minutes prior to the start of the testing sequence.

If using refrigerated patient samples, remove those from the refrigerator and allow them to come to room temperature (64~77°F or 18~25°C) prior to testing. If frozen samples will be utilized, be sure these are removed from the freezer, thawed naturally and then mixed gently but thoroughly prior to testing. Testing should not begin on these previously frozen samples until they have reached room temperature.

There are no other reagents or sample preparations necessary.

2. Assay procedure

- 1) Prepare the FREND D-Dimer cartridges and specimen at room temperature.
- 2) Record the Sample ID on the cartridge in the designated area.
- 3) Drop the sample (35 µL) into the sample inlet on the cartridge using a calibrated micro-pipette with a fresh pipette tip.
- 4) Press the **'Test'** button on the **'Main'** screen of the FREND™ System.
- 5) The screen of FREND™ System moves to the Patient ID screen automatically. If Patient screen is displayed, Press **'Patient'** button to proceed to the Patient ID screen.
- 6) Type the Patient ID and press the **'Enter'** button to begin the test.
- 7) Insert the cartridge into the cartridge slot using the cartridge arrow as a guide.

⚠ Caution: Check the direction of the cartridge before insertion and assure the insertion is completed. It is recommended to insert the cartridge after the sample loading after 30 seconds elapsed in less than 5 minutes to obtain the optimal result of test.

- 8) When the reaction in the cartridge is completed, the FREND™ System will automatically begin the reading process.
- 9) When the measurements are completed, the cartridge will automatically be expelled and the results displayed.
⚠ Caution: *Do not disconnect power cord or shut off power on the FREND™ System while a cartridge is in the reading chamber. This may cause a system error.*
- 10) If the FREND™ System is connected to the optional printer, press the 'Print' button and the results will be output on the printer paper.
- 11) For more detailed instructions, please refer to the FREND™ System User Manual.

9. Specimen Dilution Procedures

Samples cannot be diluted for D-Dimer determinations.

Samples which read ">10,000ng/mL (FEU)" should be reported as such.

10. Calculation of results

The FREND™ System performs all sample and reagent handling operations automatically within the cartridge once the sample has been loaded to the sample inlet in the cartridge and the cartridge placed into the FREND™ System. The rate of fluorescence produced by the reaction is read at various intervals during the analysis process, blank reading is subtracted after which the net rate is automatically converted to D-Dimer concentration in ng/mL (FEU) based upon information stored on the FREND D-Dimer Code chip. This result is then displayed on the screen and can be sent to the optional printer. It is also stored in memory on the FREND™ System.

Screen displayed for various concentration scenarios

Displayed result	Description
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Order Time: 2006-07-04 08:23:11 Patient ID: Order ID: Lab ID: HANSEN1010 Item: D-Dimer Test Result: = 10.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>D-Dimer Concentration Less than 50.00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Order Time: 2006-07-04 08:23:11 Patient ID: Order ID: Lab ID: HANSEN1010 Item: D-Dimer Test Result: = 200.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>D-Dimer Concentration Not less than 50.00 ng/mL (FEU) and not higher than 10,000.00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Order Time: 2006-07-04 08:23:11 Patient ID: Order ID: Lab ID: HANSEN1010 Item: D-Dimer Test Result: > 10000.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>D-Dimer Concentration Higher than 10,000.00 ng/mL (FEU)</p>

11. Limitations of the procedure

When used for diagnostic purposes, the results obtained from this assay should be used in conjunction with other data (e.g. symptoms, results of other tests, clinical impressions, medical history, therapy, etc.).

The FRENTM System paired with a FREN D-Dimer cartridge, is programmed to report 10,000 ng/ml (FEU) as the highest concentration of D-Dimer measurable without dilution. The lowest measurable concentration is 50 ng/ml (FEU) - the assay limit of quantitation. If the result is below the lowest reportable range, it should be reported as such < 50 ng/ml (FEU).

12. Performance characteristics

Within-run (Repeatability)

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline EP5-A2 was utilized as a guideline for precision studies on FREN D-Dimer. It was tested twice a day repeatedly for twenty days in one lot in each sample. The results met with acceptance criteria in repeatability test of FREN D-Dimer.

Standard sample	Conc. (ng/mL)	Repeatability		Between-run		Between-day		Within-laboratory	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
Low	500.00	41.923	8.4	4.861	1.0	6.532	1.3	42.707	8.6
Med	2000.00	145.388	7.1	70.590	3.4	18.011	0.9	162.619	7.9
High	4000.00	313.297	7.9	155.689	3.9	82.391	2.1	359.420	9.1

Between-run (Reproducibility)

The results met with acceptance criteria in reproducibility test of FREN D-Dimer.

1) Between-lot

Standard Sample	Conc. (ng/mL)	177901	177902	177903	Total Mean	SD	CV(%)
		Mean	Mean	Mean			
Low	500.00	505.04	519.70	508.93	511.22	40.648	8.0
Med	2000.00	2064.91	2034.03	1971.70	2023.55	170.811	8.4
High	4000.00	4095.72	3938.44	3996.27	4010.14	315.437	7.9

2) Between-operator

Standard Sample	Conc. (ng/mL)	Tester 1	Tester 2	Tester 3	Total Mean	SD	CV(%)
		Mean	Mean	Mean			
Low	500.00	481.84	472.66	551.69	502.06	42.154	8.4
Med	2000.00	2073.64	2036.61	1874.11	1994.79	242.959	12.2
High	4000.00	4179.33	4091.91	3832.99	4034.74	395.653	9.8

3) Between-site

Standard Sample	Conc. (ng/mL)	Site A	Site B	Site C	Total Mean	SD	CV(%)
		Mean	Mean	Mean			
Low	500.00	489.49	505.38	515.99	503.62	40.68	8.1
Med	2000.00	1969.47	2050.00	1980.09	1999.85	164.076	8.2
High	4000.00	3989.37	4071.35	3984.20	4014.97	402.768	10.0

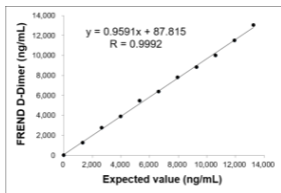
Accuracy

The Accuracy was performed using three concentrations of D-Dimer standard samples. The results were measured within criteria (85% ≤ Recovery ≤ 115%).

Linearity

The range of linearity in serum was established using CLSI document EP6-A. FERND D-Dimer was found to have linearity within the reportable range of 50.00 ng/mL ~ 10,000.00 ng/mL. The dilution linearity study was performed by diluting a high concentration D-Dimer specimen with a D-Dimer depleted serum. Results are summarized in the graph below, but may vary in individual laboratories.

FREND D-Dimer Linearity

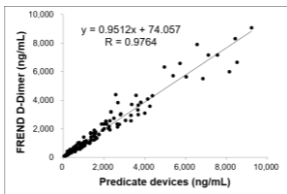


The analytical measurement range of FREND D-Dimer is from 50.00 ng/mL to 10,000.00 ng/mL.

Method comparison

FREND D-Dimer was compared to the predicate device using guidelines outlined in CLSI document EP09-A2-IR. Samples (n=194) were measured in duplicate on both systems. Linear regression analysis demonstrated a correlation coefficient (r) =0.9764.

Slope	Correlation coefficient (R)
0.9512	0.9764



Sensitivity

The limit of blank (LoB) and limit of detection (LoD) was determined using guidelines found in CLSI document EP17-A. LoB was determined using 20 replicate measurements of five blank patient samples (<45.00 ng/mL). LoD was determined using 20 replicates measurements of five low patient samples.

LoB	LoD	LoQ
38.20 ng/mL	48.67 ng/mL	48.67 ng/mL

Interference

The interference study was performed as recommended in the CLSI EP7-A2 protocol using three concentrations of D-Dimer. No interference by the substances below was found.

No.	Substance	Concentration
1	Hemoglobin	500 mg/dL
2	Triglyceride	3 g/dL
3	Bilirubin	20 mg/dL
4	Rheumatoid factor	400 IU/mL
5	Human albumin	60 mg/mL
6	Acetaminophen	20 mg/dL
7	Acetylsalicylic acid	65 mg/dL
8	Allopurinol	4 mg/dL
9	Amikacin sulfate	10.4 mg/dL
10	Ampicillin-Na	5 mg/dL
11	Ascorbic acid	6 mg/dL
12	Atenolol	1 mg/dL
13	Caffeine	6 mg/dL
14	Captopril	0.5 mg/dL
15	Carbamazepine	3 mg/dL
16	Chloramphenicol	5 mg/dL
17	Chlorpromazine hydrochloride	0.2 mg/dL
18	Cimetidine	2 mg/dL
19	Cinnarizine	3 mg/dL
20	Creatinine	30 mg/dL
21	Cyclosporine	0.4 mg/dL
22	Dextran 75	2500 mg/dL
23	Digoxin	0.0006 mg/dL
24	D-L methyl dopa hydrochloride	1.8 mg/dL
25	Dopamine hydrochloride	0.1 mg/dL
26	Erythromycin	6 mg/dL
27	Ethanol	400 mg/dL
28	Ethosuximide	25 mg/dL
29	Furosemide	6 mg/dL
30	Gentamicin sulfate	1 mg/dL
31	Heparin Lithium salt	300 U/dL

32	Heparin sodium salt	300 U/dL
33	Ibuprofen	50 mg/dL
34	Lidocaine	1.2 mg/dL
35	Lithium chloride	14 mg/dL
36	Levothyroxine	0.06 mg/dL
37	Nicotine	0.1 mg/dL
38	Nifedipine	0.04 mg/dL
39	Penicillin G sodium salt	2500 U/dL
40	Phenytoine	5 mg/dL
41	Primidine	4 mg/dL
42	Propranolol hydrochloride	0.2 mg/dL
43	Theophylline	4 mg/dL
44	Urea	500 mg/dL
45	Uric acid	24 mg/dL
46	Valproic acid sodium salt	60 mg/dL
47	Verapamil hydrochloride	0.2 mg/dL
48	Warfarin	1 mg/dL

Cross reactivity



















The following substances were evaluated for potential cross-reactivity with the FREN D-Dimer at three concentrations. Testing was done according to the CLSI protocol EP7-A2. There was no cross-reactivity in the test of the FREN D-Dimer with fibrinogen, FDP-X, FDP-D, and FDP-E.

No.	Substance	Concentration
1	Fibrinogen	1 mg/dL
2	FDP-X	10 µg/dL
3	FDP-D	1 µg/dL
4	FDP-E	10 µg/dL

13. References

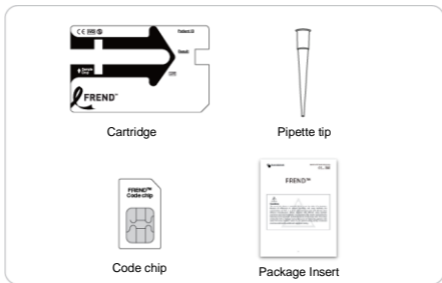
- 1) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
- 2) Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 Apr 26;22(9):2049-55
- 3) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- 4) van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, van Es J, Mos IC, ten Cate H, Kamphuisen PW, Hovens MM, Büller HR, Klok FA, Huisman MV. Variable D-Dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1986-92.
- 5) van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, Mos IC, Galipienzo J, Kamphuisen PW, Huisman MV, Klok FA, Büller HR, Bossuyt PM. Wells Rule and D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):253-61.
- 6) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-Dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):572-81.
- 7) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420.

Glossary of Symbols

	Caution, warning, Consult accompanying documents
	Catalogue number/Reference number
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consult Instructions for Use An electronic instructions for use (eIFU) indicator (website address) may accompany the symbol when used to indicate an instruction to consult an eIFU.
	Lot number/Batch number
	Use by YYYY-MM-DD or YYYY-MM
	Manufacturer
	CE marking
	<i>In vitro</i> diagnostic medical device
	Temperature limitation
	Contains sufficient for <n> tests
	Do not reuse
	Do not use if package is damaged
	For prescription use only CAUTION: Federal (U.S.) law restricts this device to sale by or on order of a physician.
	US Corporation
	European Corporation
	Patient ID
	Result
	Sample Drop

EC REP	Authorized representative in the European Community
UK Representative	Authorized representative in United Kingdom
CH REP	Authorized representative in Switzerland
BRH	Authorized representative in Brazil

Kit Contents



Revised on 2023.06

FREND D-Dimer

Quantitativer Test für Fibrinabbauprodukten

REF

FRDD 025

IVDNur für die professionelle *in-vitro*-diagnostische Verwendung.

1. Verwendungszweck

Der FREND D-Dimer ist ein Fluoreszenz-Immunoassay zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung von Fibrinabbauprodukten (FbDP, D-Dimer) in humanem Plasma (Natriumcitrat). Der FREND D-Dimer-Test kann in Verbindung mit einem klinischen Modell zur Beurteilung der Vortestwahrscheinlichkeit verwendet werden, um eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) bei Patienten mit Verdacht auf eine TVT oder LE auszuschließen. Nur für den professionellen Gebrauch.

2. Prinzip des Tests

D-Dimer ist ein Endprodukt beim Abbau von Fibrin, das bei der Fibrinolyse von verbundenem, Fibrin bei Blutgerinnseln durch Plasmin entsteht.^[1] D-Dimer besteht aus zwei D-Fragmenten des Fibrinproteins, die durch kovalente Bindungen zwischen γ -Ketten miteinander verbunden sind und gilt als Indikator für die Fibrinolyse von Fibringerinnseln.^[2] Erhöhte D-Dimere weisen nicht spezifisch auf eine bestimmte Krankheit hin, können aber Anzeichen einer aktiven Gerinnung und Fibrinolyse sein. Sie stehen mit abnormen Blutgerinnungszuständen wie tiefer Venenthrombose (DVT), Lungenembolie (PE) und disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) in Verbindung^[3].

In der klinischen Praxis wird ein D-Dimer-Test häufig verwendet, um Erkrankungen wie tiefe Venenthrombosen und Lungenembolie ausschließen zu können, insbesondere bei Patienten mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit.^[4, 5] Ein negativer D-Dimer-Test, der niedrige Werte des Proteins aufweist, kann eine signifikante Gerinnung ausschließen, wodurch invasivere oder teurere Tests, wie z. B. bildgebender Untersuchungen, nicht angewandt werden müssen.^[6] Jedoch können erhöhte D-Dimer-Werte auch bei Erkrankungen wie Infektionen, Entzündungen und Krebs auftreten, deshalb wird dieser Test in Verbindung mit anderen klinischen Beurteilungen verwendet, um Diagnosen und Behandlungen festzulegen.^[7]

Die FRENDD D-Dimer-Testkartusche ist ein schneller „Sandwich“-Immunoassay zur einmaligen Verwendung, bei dem fluoreszierende Nanopartikel in einem mikrofluidischen Fluss zur Erfassung und Quantifizierung von D-Dimer-Gesamtwerten in Natriumcitrat-Plasmaproben verwendet werden. Ein Tropfen von 35 µL der Patientenprobe wird in die FRENDD D-Dimer-Kartusche gegeben, wobei eine Wechselwirkung mit den mit D-Dimer-Antikörpern konjugierten fluoreszierenden Nanopartikeln stattfindet. Durch Kapillarwirkung gelangt das Gemisch in den Nachweisbereich, wo fluoreszierende Nanopartikelkomplexe aufgenommen werden. Dabei werden die Fluoreszenzintensitäten der Komplexe gemessen und die D-Dimer-Konzentration mit dem FRENDD™ System berechnet.

3. Mitgelieferte Materialien

Menge	Inhaltsverzeichnis	Referenznummer
25	FRENDD D-Dimer Kartusche(n)	FRDD 025
30	Einweg-Pipettenspitze(n)	
1	FRENDD D-Dimer Code-Chip	
1	FRENDD D-Dimer Packungsbeilage	

4. Benötigte Materialien (nicht enthalten)

- FRENDD™ System
- Mikropipette oder ein beliebiger Pipettierer zur Abgabe von 35 µL.
- Persönliche Schutzausrüstung und Bioabfallbehälter

5. Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

- Die FREN D-Dimer-Kartuschen sind ausschließlich für die In-vitro-Diagnostik bestimmt.
- Die FREN D-Dimer-Kartuschen sind nur für das NanoEntek FREN™ System geeignet.
- Die FREN D-Dimer-Kartuschen sind Einwegprodukte, die nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt sind. Sie dürfen unter keinen Umständen wiederverwendet werden.
- Die versiegelten Kartuschen vor dem Gebrauch für 15-30 Minuten bei Raumtemperatur einlegen und auf Raumtemperatur bringen.
- Die Kartuschen dürfen nicht tiefgekühlt gelagert werden.
- Achten Sie darauf, dass bei laufenden Tests die Luftfeuchtigkeit im Labor im Bereich von 10-80% liegt.
- Bei der Lagerung von Kartuschen hohe Luftfeuchtigkeit, direkte Sonneneinstrahlung oder Hitze vermeiden.
- Unbedingt für jede neue Probe eine neue Pipettenspitze verwenden, um jegliche Kreuzkontamination von Proben zu vermeiden. Nachrichten.
- Bei einer Verunreinigung der verwendeten Probe sind ungenaue Ergebnisse möglich.
- Bei Verwendung von fibrinhaltigen Proben kann es zu fehlerhaften Ergebnissen kommen.
- Eine Über- oder Unterbeladung der Kartusche mit Proben kann ebenfalls zu ungenauen Ergebnissen führen.
- Verwenden Sie die Kartuschen nicht nach dem auf der äußeren Verpackung angegebenen Verfallsdatum.
- Verwenden Sie die Kartusche nicht, wenn der Folienbeutel beschädigt oder das Siegel gebrochen ist.
- Die Tests sind wie in der Packungsbeilage und im Benutzerhandbuch beschrieben durchzuführen.
- Lassen Sie die Kartusche bis kurz vor der Verwendung versiegelt in ihrem Folienbeutel.
- Verwenden Sie die Kartusche sofort nach dem Öffnen des Folienbeutels.
- Die Proben sind gemäß der OSHA-Norm für blutübertragbare Krankheitserreger zu handhaben.
- Bei der Herstellung dieses Produkts werden keine menschlichen Proben verwendet. Da jedoch menschliche Proben als Proben verwendet werden und andere Qualitätskontrollprodukte im Labor von menschlichen Materialien stammen können, sind beim Umgang mit allen Proben und Kontrollen die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden. Beim Umgang mit den Kartuschen und den Proben sind

- stets Einweghandschuhe zu tragen.
- Nach der Handhabung von Reagenzienkartuschen oder Proben die Hände gründlich und häufig waschen.
- Verschlucken Sie nicht das in der Kartuschentasche enthaltene Silikagel-Paket.

6. Lagerung und Haltbarkeit

Alle ungeöffneten Materialien bleiben bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum haltbar, wenn sie bei der angegebenen Temperatur aufbewahrt werden. Die Haltbarkeit der Reagenzien wurde für zwölf Monate ab dem Herstellungsdatum nachgewiesen.

Das Verfallsdatum ist deutlich auf dem Produktkarton und den Kartuschen angegeben.

Materialien	Referenznummer
Kühlschranklagerung (2–8 °C)	
FREND D-Dimer Kartuschen	FRDD 025
Lagerung bei Raumtemperatur (18-25 °C)	
Pipettenspitzen	Keine

7. Probenentnahme und Handhabung

Humane Plasmaproben (Natriumcitrat) sind für die Verwendung mit FREND D-Dimer-Kartuschen geeignet.

Befolgen Sie die Anweisungen in dieser Packungsbeilage sowie die Anweisungen des Herstellers des Probenentnahmeröhrchens zur Probenentnahme und -vorbereitung (einschließlich der Anweisungen des Herstellers zu Zentrifugationszeit und -geschwindigkeit).

Bei Natriumcitratplasma erfolgt eine aseptische Entnahme einer venösen Blutprobe unter Zugabe des vorgesehenen Zusatzstoffes. Lassen Sie das Probenmaterial bei Raumtemperatur ausreichend mit dem Antikoagulans vermischen und zentrifugieren Sie anschließend das Probenröhrchen 10 Minuten lang bei 3.000 U/min. Die Proben können vor der Analyse bis zu

6 Stunden bei 2-8 °C gelagert werden. Erfolgt die Analyse erst zu einem späteren Zeitpunkt, sollte die Probe für die spätere Verwendung bei -20 °C oder darunter eingefroren gelagert werden. Wiederholte Gefrier-Auftau-Zyklen sind zu vermeiden. Gefrorene Proben müssen vor dem Test langsam auf Raumtemperatur (18-25 °C) gebracht und vorsichtig, aber gründlich gemischt werden.

Die Proben können vor der Analyse bis zu 6 Stunden bei 2-8 °C gelagert werden. Erfolgt die Analyse erst zu einem späteren Zeitpunkt, sollte die Probe für die spätere Verwendung bei -20 °C oder darunter eingefroren gelagert werden. Wiederholte Gefrier-Auftau-Zyklen sind zu vermeiden. Gefrorene Proben müssen vor dem Test langsam auf Raumtemperatur (18-25 °C) gebracht und vorsichtig, aber gründlich gemischt werden.

Für optimale Ergebnisse sollten grob hämolytische, lipämische oder trübe Proben vermieden werden. Die Proben sollten keine aggregierten Fibrinreste, roten Blutkörperchen oder andere Partikel enthalten. Beim Pipettieren in den Probeneinlass der FREND D-Dimer-Kartusche darauf achten, dass sich keine Blasen in der Probe bilden. Durch die Blasenbildung kann der Durchfluss behindert werden, was zu einem unvollständigen oder fehlerhaften Testergebnis führen kann.

8. Verfahren

Kalibrierung

Der Endbenutzer muss keine Kalibrierung durchführen. Alle Angaben zur Kalibrierung wurden elektronisch auf dem FREND D-Dimer-Code-Chip gespeichert, der jeder Packung FREND D-Dimer-Kartuschen beiliegt. Jedes Fertigungslos der FREND D-Dimer-Kartuschen ist mit einem chargenspezifischen FREND D-Dimer-Code-Chip versehen. Es sind immer externe Qualitätskontrollproben zu analysieren, um zu überprüfen, ob die mit dem FREND™ System erzielten D-Dimer-Ergebnisse den Akzeptanzkriterien des Labors für jede Charge der FREND D-Dimer-Kartuschen entsprechen.

Installation des Code-Chips

Ausführliche Anweisungen zur Installation des Code-Chips entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System. Eine Kurzanleitung lautet wie folgt:

- 1) Schließen Sie das Netzkabel des FRENDS™ Systems an eine geeignete Steckdose an.
- 2) Führen Sie den Code-Chip in den Steckplatz für den Code-Chip auf der Rückseite des Systems ein und folgen Sie dabei den Pfeilen.
- 3) Drücken Sie die Taste „**Setup**“ auf dem Hauptbildschirm. (**Main**)
- 4) Drücken Sie die Taste „**Code Chip**“ auf dem Bildschirm „**Setup**“.
- 5) Die auf dem FRENDS D-Dimer-Code-Chip enthaltenen Informationen werden automatisch im FRENDS™ System gespeichert.
- 6) Drücken Sie nach Abschluss der Installation des Code-Chips die Taste „**OK**“, um zum Bildschirm „**Setup**“ zu gelangen.
- 7) Drücken Sie die Taste „**Item**“ auf dem Bildschirm „**Setup**“.
- 8) Überprüfen Sie die Chargennummer der FRENDS D-Dimer-Kartusche und das Installationsdatum des Code-Chips.
- 9) Drücken Sie die Taste „**Home**“, um zum Bildschirm „**Main**“ zu gelangen und die externe Qualitätskontrolle der Patientenproben durchzuführen.

Qualitätskontrolle

1. FRENDS™ System Kartuschen für Qualitätssicherung

Die FRENDS QK-Kartusche enthält mehrere Kontrollen zur Überprüfung der Systemoptik. Durch das Testen der QK-Kartusche lassen sich analytische Komponenten des Systems, (1) die Laserleistung, (2) die Ausrichtung und (3) die mechanische Integrität bestätigen.

Die Tests der QK-Kartusche sind an jedem Tag der Patientenuntersuchung durchzuführen. Siehe den Abschnitt „Qualitätskontrollverfahren“ im Benutzerhandbuch des FRENDS™ Systems. Die Prüfung der QK-Kartusche muss unter den folgenden Bedingungen erfolgen:

- 1) Bei der Ersteinrichtung des Systems
- 2) An jedem Tag der Patientenuntersuchung.
- 3) Nach dem Transport oder der Bewegung des Systems
- 4) Bei jeder Unsicherheit über die Leistung des Systems.
- 5) Sobald dies von den Qualitätskontrollanforderungen Ihres Labors gefordert wird.

2. Interne Verfahrenskontrollen

Die FREND D-Dimer-Testkartusche verfügt über integrierte Kontrollfunktionen. Das Fluoreszenzsignal in der Referenzzone jeder Kartusche zeigt (1) dass genügend Probenvolumen zugegeben wurde; (2) dass ein angemessener Durchfluss erzielt wurde; und (3) dass der Antikörper reaktiv ist. Fehlt dieses Referenzzonensignal oder liegt es unter dem Schwellenwert, gilt der Test für das FREND™ System als fehlerhaft oder nicht bestanden und es wird eine Fehlermeldung anstelle eines Testergebnisses ausgegeben. Darüber hinaus überwacht das System bei jedem Kartuschenlauf unter anderem (1) den Probenfluss, (2) die Geschwindigkeit des Probenflusses, (3) die Haltbarkeit der Kartuschenkomponenten, (4) die Funktion des internen Barcode-Scanners und (5) die Funktion der mechanischen Komponenten des Scanners.

3. Externe Qualitätskontrolltests

Im Handel sind Kontrollen von verschiedenen Herstellern erhältlich, die D-Dimer als Messanalyt enthalten. Es ist sinnvoll, mindestens zwei (2) Stufen von Kontrollen mindestens einmal pro Monat oder einmal für jede neue Charge durchzuführen, je nachdem, was früher eintritt. Die Kontrollen sollten jedoch in Übereinstimmung mit den örtlichen Anforderungen für jedes Labor durchgeführt werden. Dazu sollte jedes Labor seine eigenen Kriterien auf der Grundlage der folgenden Parameter festlegen.,

- 1) Jede neue Charge,
- 2) Jede neue Lieferung (auch wenn sie aus der gleichen zuvor erhaltenen Charge stammt),
- 3) Jeder neue Bediener (eine Person, die die Tests seit mindestens zwei Wochen nicht mehr durchgeführt hat),
- 4) Monatlich, als fortlaufende Kontrolle der Lagerbedingungen,
- 5) Bei Feststellung von Problemen (Lagerung, Bediener oder andere)
- 6) Oder zu anderen Zeiten, wie in den Standard-Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors vorgeschrieben.

In den Richtlinien des jeweiligen Labors ist genau festgelegt, welche Kontrollmaterialien und Chargennummern zu verwenden sind, wie häufig die Kontrollen zu testen sind, welche Kriterien für die Akzeptanz der Ergebnisse gelten und welche Korrekturmaßnahmen zu ergreifen sind, wenn die Ergebnisse nicht den Laborkriterien entsprechen. Liegen die Werte einer externen Qualitätskontrolle außerhalb des zulässigen Bereichs, muss das Problem vor der Meldung der Patientenergebnisse untersucht werden, um sicherzustellen, dass es sich nicht um eine Fehlfunktion des Geräts oder der Software handelt. Es sollten keine Patientenproben auf dem

FREND™ System mit dem FREND D-Dimer untersucht werden, wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle nicht innerhalb der akzeptablen Bereiche liegen. Jedes Labor untersteht einem anderen Regelwerk. Jedes Labor hat sich an die standardisierten Verfahren zu halten, die von den für das Labor zuständigen Aufsichtsbehörden akzeptiert werden.

Verarbeitung der Proben

1. Vorbereitung

Nehmen Sie genügend FREND D-Dimer-Kartuschen aus dem Kühlschrank, um die entsprechende Anzahl von Patientenproben zu testen. Die Röhrchen und die versiegelten Folienbeutel mit den Kartuschen vor Beginn der Testsequenz 15-30 Minuten lang auf Raumtemperatur kommen lassen.

Bei Verwendung gekühlter Patientenproben diese aus dem Kühlschrank nehmen und vor dem Test auf Raumtemperatur (18-25 °C) kommen lassen. Bei Verwendung gefrorener Proben ist darauf zu achten, dass diese aus dem Gefrierschrank genommen, auf natürliche Weise aufgetaut und dann vor dem Test vorsichtig, aber gründlich gemischt werden. Die Proben sollten erst dann untersucht werden, wenn sie Raumtemperatur erreicht haben.

Es sind keine weiteren Reagenzien oder Probenvorbereitungen erforderlich.

2. Testverfahren

- 1) Die FREND D-Dimer-Kartuschen und die Probe bei Raumtemperatur vorbereiten.
- 2) Vermerken Sie die Proben-ID auf der Kartusche in dem dafür vorgesehenen Bereich.
- 3) Geben Sie die Probe (35 µL) mit einer kalibrierten Mikropipette und einer neuen Pipettenspitze in den Probeneinlass der Kartusche.
- 4) Drücken Sie die Taste „**Test**“ auf dem Hauptbildschirm des FREND™ Systems.
- 5) Der Bildschirm des FREND™ Systems wechselt automatisch zur Anzeige der Patienten-ID. Wenn der Patient-Bildschirm angezeigt wird, drücken Sie die Schaltfläche „**Patiente**“ um zum Patient-ID-Bildschirm zu gelangen.
- 6) Geben Sie die Patienten-ID ein und drücken Sie die Taste „**Enter**“, um den Test zu starten.
- 7) Führen Sie die Kartusche in den Kartuschensteckplatz ein und orientieren Sie sich dabei am Pfeil der Kartusche.

⚠ Vorsicht: Bitte überprüfen Sie die Richtung der Kartusche, bevor Sie sie einführen, und achten Sie darauf, dass sie vollständig eingeleitet ist. Für ein optimales Testergebnis wird empfohlen, die

Kartusche nach dem Laden der Probe nach 30 Sekunden in weniger als 5 Minuten einzusetzen.

- 8) Nach ist die Reaktion in der Kartusche abgeschlossen, und das FREND™ System beginnt automatisch mit dem Ablesen.
- 9) Nach Abschluss der Messungen erfolgt automatisch das Auswerfen der Kartusche und die Ergebnisse werden angezeigt.
⚠ Vorsicht: Ziehen Sie das Netzkabel nicht aus der Steckdose ab und schalten Sie das FREND™ System nicht aus, während sich eine Kartusche in der Lesekammer befindet. Dies kann zu einem Systemfehler führen.
- 10) Wenn das FREND™ System an einen optionalen Drucker angeschlossen ist, drücken Sie die Taste „Print“ (Drucken) und die Messergebnisse werden ausgedruckt.
- 11) Ausführlichere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System.

9. Verfahren zur Probenverdünnung

Eine Verdünnung der Proben für D-Dimer-Bestimmungen ist nicht möglich. Messwerte von mehr als 10.000 ng/mL (FEU) sollten als solche gemeldet werden.

10. Berechnung der Ergebnisse

Beim FREND™ System erfolgen alle Operationen zur Proben- und Reagenzienhandhabung automatisch innerhalb der Kartusche, nachdem die Probe in den Probeneinlass der Kartusche geladen und die Kartusche in das FREND™ System eingesetzt wurde. Die durch die Reaktion erzeugte Fluoreszenzrate wird in verschiedenen Intervallen während des Analyseprozesses abgelesen, Leerwerte werden subtrahiert, woraufhin die Nettorate basierend auf den auf dem FREND D-Dimer-Code-Chip gespeicherten Informationen automatisch in die D-Dimer-Konzentration in ng/mL (FEU) umgerechnet wird. Dieses Ergebnis wird dann auf dem Bildschirm angezeigt und kann über den optionalen Drucker ausgedruckt werden. Es wird auch im FREND™ System gespeichert.

Bildschirmanzeigen für verschiedene Konzentrationsszenarien

Angezeigtes Ergebnis	Beschreibung
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Code Name: 1000-01-00-00-00-00 Patient ID: Code ID: Lab ID: 1000000000 Test: D-Dimer Test Result: 3002.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>D-Dimer-Konzentration Weniger als 50,00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Code Name: 1000-01-00-00-00-00 Patient ID: Code ID: Lab ID: 1000000000 Test: D-Dimer Test Result: 2000.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>D-Dimer-Konzentration Nicht weniger als 50,00 ng/mL (FEU) und nicht höher als 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Code Name: 1000-01-00-00-00-00 Patient ID: Code ID: Lab ID: 1000000000 Test: D-Dimer Test Result: 13300.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>D-Dimer-Konzentration Höher als 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>

11. Einschränkungen des Verfahrens

Bei der Verwendung zu diagnostischen Zwecken sollten die mit diesem Test erzielten Ergebnisse in Verbindung mit anderen Daten (z. B. Symptome, Ergebnisse anderer Tests, klinischer Eindruck, Krankengeschichte, Therapie usw.) verwendet.

Das FRENTM System ist in Verbindung mit einer FREN D-Dimer-Kartusche so programmiert, dass 10.000 ng/mL (FEU) als höchste ohne Verdünnung messbare D-Dimer-Konzentration angezeigt wird. Die niedrigste messbare Konzentration liegt bei 50 ng/mL (FEU) als Nachweisgrenze des Tests. Liegt das Ergebnis unter dem niedrigsten meldepflichtigen Bereich, sollte es als < 50 ng/mL (FEU) gemeldet werden.

12. Leistungsmerkmale

Wiederholbarkeit (Intra-Assay-Präzision)

Die Richtlinie EP5-A2 des Instituts für klinische und Laborstandards (CLSI) diene als Leitfaden für Präzisionsstudien zu FREND D-Dimer. Es wurde zweimal täglich wiederholt über zwanzig Tage in einer Charge in jeder Probe getestet. Die Ergebnisse erfüllten die Akzeptanzkriterien des Wiederholbarkeitstests von FREND D-Dimer.

Standard probe	Konzentration (ng/mL)	Wiederholbarkeit		Zwischen den Testläufen		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Niedrig	500,00	41,923	8,4	4,861	1,0	6,532	1,3	42,707	8,6
Med.	2.000,00	145,388	7,1	70,590	3,4	18,011	0,9	162,619	7,9
Hoch	4.000,00	313,297	7,9	155,689	3,9	82,391	2,1	359,420	9,1

Inter-Assay-Reproduzierbarkeit

Die Ergebnisse erfüllten die Akzeptanzkriterien des Reproduzierbarkeitstests von FREND D-Dimer.

1) Zwischen den Chargen

Standard-probe	Konzentration (ng/mL)	177901	177902	177903	Gesamt Mittelwert	SD	CV (%)
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert			
Niedrig	500,00	505,04	519,70	508,93	511,22	40,648	8,0
Med.	2.000,00	2.064,91	2.034,03	1.971,70	2.023,55	170,811	8,4
Hoch	4.000,00	4.095,72	3.938,44	3.996,27	4.010,14	315,437	7,9

2) Zwischen den Bedienern

Standard-probe	Konzentration (ng/mL)	Prüfer 1	Prüfer 2	Prüfer 3	Gesamt Mittelwert	SD	CV (%)
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert			
Niedrig	500,00	481,84	472,66	551,69	502,06	42,154	8,4
Med.	2.000,00	2.073,64	2.036,61	1.874,11	1.994,79	242,959	12,2
Hoch	4.000,00	4.179,33	4.091,91	3.832,99	4.034,74	395,653	9,8

3) Zwischen den Standorten

Standard-probe	Konzentration (ng/mL)	Stelle A	Stelle B	Stelle C	Gesamt Mittelwert	SD	CV (%)
		Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert			
Niedrig	500,00	489,49	505,38	515,99	503,62	40,68	8,1
Med.	2.000,00	1.969,47	2.050,00	1.980,09	1.999,85	164,076	8,2
Hoch	4.000,00	3.989,37	4.071,35	3.984,20	4.014,97	402,768	10,0

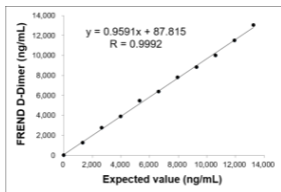
Genauigkeit

Die Genauigkeit wurde mit drei Konzentrationen von D-Dimer-Standardproben ermittelt. Die Ergebnisse wurden innerhalb der Kriterien ($85\% \leq$ Rückgewinnung $\leq 115\%$) gemessen.

Linearität

Die Bestimmung des Linearitätsbereichs im Serum erfolgte anhand der CLSI-Richtlinie EP6-A. Es wurde festgestellt, dass FREND D-Dimer eine Linearität innerhalb des meldepflichtigen Bereichs von 50,00 ng/mL – 10.000,00 ng/mL aufweist. Die Verdünnungslinearität-Studie wurde durch Verdünnen einer hochkonzentrierten D-Dimer-Probe mit einem an D-Dimer verarmten Serum durchgeführt. Die in der nachfolgenden Abbildung zusammengefassten Ergebnisse können je nach dem Labor unterschiedlich ausfallen

FREND D-Dimer Linearität

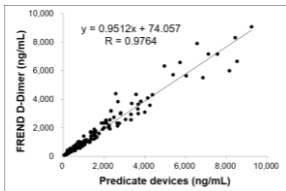


Der analytische Messbereich von FREN D-Dimer liegt zwischen 50,00 ng/mL und 10.000,00 ng/mL.

Vergleich der Methoden

Der Vergleich zwischen FREND D-Dimer und dem Vergleichsgerät erfolgte anhand der im CLSI-Dokument EP09-A2-IR beschriebenen Leitlinien. Die Proben (n=194) wurden mit beiden Systemen in doppelter Ausführung gemessen. Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Korrelationskoeffizienten (r) = 0,9764.

Steigung	Korrelationskoeffizient (R)
0,9512	0,9764



Sensitivität

Die Bestimmung der Leerwertgrenze (LoB) und der Nachweisgrenze (LoD) erfolgte nach dem CLSI-Dokument EP17-A. Die Bestimmung der LoD erfolgte anhand von 20 Wiederholungsmessungen von fünf leeren Patientenproben (< 45,00 ng/mL). Die Bestimmung der LoD erfolgte anhand von 20 Wiederholungsmessungen von fünf Patientenproben mit niedriger Konzentration.

LoB	LoD	LoQ
38,20 ng/ml	48,67 ng/ml	48,67 ng/ml

Interferenz

Die Interferenzstudie wurde in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie EP7-A2 unter Verwendung von drei D-Dimer-Konzentrationen durchgeführt. Es wurde keine Interferenz durch die unten aufgeführten Substanzen festgestellt.

Nr.	Substanz	Konzentration
1	Hämoglobin	500 mg/dl
2	Triglyzerid	3 g/dl
3	Bilirubin	20 mg/dl
4	Rheumafaktor	400 IE/mL
5	Humanes Albumin	60 mg/ml
6	Paracetamol	20 mg/dl
7	Acetylsalicylsäure	65 mg/dl
8	Allopurinol	4 mg/dl
9	Amikacinsulfat	10,4 mg/dl
10	Ampicillin Natriumsalz	5 mg/dl
11	Ascorbinsäure	6 mg/dl
12	Atenolol	1 mg/dl
13	Koffein	6 mg/dl
14	Captopril	0,5 mg/dl
15	Carbamazepin	3 mg/dl
16	Chloramphenicol	5 mg/dl
17	Chlorpromazinhydrochlorid	0,2 mg/dl
18	Cimetidin	2 mg/dl
19	Cinnarizin	3 mg/dl
20	Kreatinin	30 mg/dl
21	Cyclosporin	0,4 mg/dl
22	Dextran 75	2.500 mg/dl
23	Digoxin	0,0006 mg/dl
24	D-L-Methyldopa-Hydrochlorid	1,8 mg/dl
25	Dopaminhydrochlorid	0,1 mg/dl
26	Erythromycin	6 mg/dl
27	Ethanol	400 mg/dl
28	Ethosuximid	25 mg/dl
29	Furosemid	6 mg/dl
30	Gentamicinsulfat	1 mg/dl
31	Heparin-Lithiumsalz	300 U/dL
32	Heparin-Natriumsalz	300 U/dL
33	Ibuprofen	50 mg/dl
34	Lidocain	1,2 mg/dl

35	Lithiumchlorid	14 mg/dl
36	Levothyroxin	0,06 mg/dl
37	Nikotin	0,1 mg/dl
38	Nifedipin	0,04 mg/dl
39	Penicillin G Natriumsalz	2.500 U/dL
40	Phenytoin	5 mg/dl
41	Primidin	4 mg/dl
42	Propranololhydrochlorid	0,2 mg/dl
43	Theophyllin	4 mg/dl
44	Harnstoff	500 mg/dl
45	Harnsäure	24 mg/dl
46	Valproinsäure-Natriumsalz	60 mg/dl
47	Verapamilhydrochlorid	0,2 mg/dl
48	Warfarin	1 mg/dl

Kreuzreaktivität















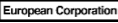


Bei den folgenden Substanzen wurde eine mögliche Kreuzreaktivität mit dem FREN D-Dimer in drei Konzentrationen untersucht. Die Durchführung der Tests erfolgte gemäß des CLSI-Protokolls EP7-A2. Beim Test von FREN D-Dimer gab es keine Kreuzreaktivität mit Fibrinogen, FDP-X, FDP-D und FDP-E.



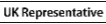


Nr.	Substanz	Konzentration
1	Fibrinogen	1 mg/dl
2	FDP-X	10 µg/dL
3	FDP-D	1 µg/dL
4	FDP-E	10 µg/dL

13. Referenzen

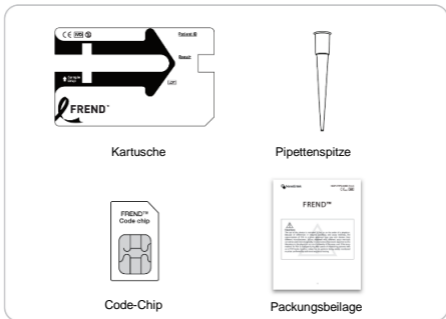
- 1) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
- 2) Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 Apr 26;22(9):2049-55
- 3) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- 4) van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, van Es J, Mos IC, ten Cate H, Kamphuisen PW, Hovens MM, Büller HR, Klok FA, Huisman MV. Variable D-Dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1986-92.
- 5) van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, Mos IC, Galipienzo J, Kamphuisen PW, Huisman MV, Klok FA, Büller HR, Bossuyt PM. Wells Rule and D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):253-61.
- 6) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-Dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):572-81.
- 7) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420.

Symbolerklärung

	Vorsicht, Warnung, siehe Begleitdokumente
	Katalognummer / Referenznummer
 www.nanoentek.com/eifu.php	Gebrauchsanweisung beachten Bei Verwendung zur Angabe einer Anleitung zur Konsultation der elektronischen Gebrauchsanweisung (eIFU) wird dieses Symbol von einem eIFU-Indikator (eIFU-Website) begleitet und neben dem Symbol platziert.
	Losnummer / Chargennummer
	Verwendbar bis JJJJ-MM-TT oder JJJJ-MM
	Hersteller
	CE-Kennzeichen
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Temperaturbegrenzung
	Inhalt ausreichend für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist
	Nur gegen Rezept erhältlich HINWEIS: Nach US-Bundesgesetzen darf dieses Gerät nur von einem Arzt bzw. auf Anordnung eines Arztes verkauft werden.
	US-amerikanisches Unternehmen
	Europäische Gesellschaft
	Patienten-ID
	Ergebnis

 Sample Drop	Probentropfen
	In der Gemeinschaft niedergelassener Bevollmächtigter
	Bevollmächtigter im Vereinigten Königreich
	Bevollmächtigter in der Schweiz
	Bevollmächtigter in Brasilien

Lieferumfang



Fassung von Juni 2023

FREND D-Dimer

Test quantitativo per i Prodotti di Degradazione della Fibrina

REF FRDD025

IVD Solo per uso diagnostico *in vitro*

1. Uso previsto

Il FREND D-Dimer è progettato per la misurazione quantitativa *in vitro* dei prodotti di degradazione della fibrina (FbDP, D-Dimero) nel plasma umano (cittrato di sodio) mediante il dosaggio immunologico a fluorescenza. Il FREND D-Dimer è indicato per l'uso insieme a un modello clinico di valutazione della probabilità pre-test per escludere la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP) in pazienti ambulatoriali che si sospetta presentino TVP o EP. Solo per uso professionale.

2. Principio del test

Il D-Dimero è un prodotto finale della degradazione della fibrina derivante dalla fibrinolisi della fibrina a legami incrociati nei coaguli di sangue da parte della plasmina.^[1] Il D-Dimero è costituito da due frammenti D della proteina fibrinica collegati tra loro attraverso legami covalenti tra catene γ ed è considerato un marker della fibrinolisi dei coaguli di fibrina.^[2] Livelli elevati di D-Dimero non sono specifici per nessuna singola malattia, ma possono indicare la presenza di coagulazione attiva e di fibrinolisi. È associato a condizioni anomale di coagulazione del sangue come trombosi venosa profonda (TVP), embolia polmonare (EP) e coagulazione intravascolare disseminata (CID).^[3]

Nella pratica clinica, il test del D-Dimero viene spesso utilizzato per escludere condizioni come TVP e EP, in particolare nei pazienti con probabilità pre-test da bassa a moderata.^[4, 5] Un test negativo del D-Dimero, che indica livelli bassi della proteina, può escludere la presenza di una significativa coagulazione, riducendo la necessità di test più invasivi o costosi come gli studi di imaging.^[6] Tuttavia, poiché i livelli elevati del D-Dimero possono anche essere veduti nelle circostanze come l'infezione, l'infiammazione ed il cancro, è usato congiuntamente ad altre valutazioni cliniche per guidare la diagnosi ed il trattamento.^[7]

La cartuccia di prova FREND D-Dimer è un saggio immunologico rapido "sandwich" monouso che utilizza nanoparticelle fluorescenti nel flusso microfluidico per catturare e quantificare il D-Dimero totale in campioni di plasma con citrato di sodio. Una goccia di 35 µL di campione del paziente viene aggiunta alla cartuccia FREND D-Dimer, interagendo con le nanoparticelle fluorescenti coniugate con anticorpi anti-D-Dimero. La miscela si sposta tramite azione capillare nella regione di rilevamento, dove vengono catturati i complessi di nanoparticelle fluorescenti. Le intensità di fluorescenza dei complessi vengono misurate e la concentrazione di D-Dimero viene calcolata dal Sistema FREND™.

3. Materiale fornito

Quantità	Contenuto	Numero di catalogo
25	Cartuccia(-e) FREND D-Dimer	FRDD025
30	Punta(-e) monouso per pipetta	
1	Chip di codice di FREND D-Dimer	
1	Foglietto illustrativo di FREND D-Dimer	

4. Materiali richiesti ma non forniti

- Sistema FREND™
- Micropipetta o qualsiasi pipettatrice in grado di erogare 35 µl.
- Dispositivi di protezione individuale e contenitori per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico

5. Avvertenze e precauzioni

- Le cartucce FREND D-Dimer sono destinate esclusivamente all'uso diagnostico in vitro.
- Le cartucce FREND D-Dimer devono essere utilizzate esclusivamente sul Sistema FREND™.
- Le cartucce FREND D-Dimer sono dispositivi monouso (usa e getta). Non riutilizzarle in nessun caso.
- Lasciare le cartucce sigillate arrivare a temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'uso.
- Le cartucce non devono essere congelate.
- Assicurarsi che l'umidità in laboratorio sia compresa tra il 10 e l'80% quando vengono eseguiti i test.
- Evitare alta umidità, luce solare diretta o calore nella zona utilizzata per la conservazione della cartuccia.
- Evitare la contaminazione incrociata tra i campioni utilizzando una nuova punta di pipetta per ogni nuovo campione.
- Risultati imprecisi sono possibili se il campione utilizzato è contaminato in qualche modo.
- L'uso di campioni contenenti fibrina coagulata potrebbe portare a risultati errati.
- Un caricamento insufficiente o eccessivo della cartuccia con il campione può portare a risultati imprecisi.
- Non utilizzare le cartucce oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare la cartuccia se la busta è danneggiata o il sigillo è rotto.
- Eseguire il test come specificato nel Foglietto illustrativo e nel Manuale utente.
- Conservare la cartuccia sigillata nel sacchetto fino al momento dell'uso.
- Utilizzare la cartuccia immediatamente dopo l'apertura del sacchetto.
- Maneggiare i campioni in conformità con lo standard OSHA relativo ai patogeni di origine ematica.
- I campioni umani non vengono utilizzati nella preparazione di questo prodotto, tuttavia, poiché i campioni umani verranno utilizzati per i campioni e altri prodotti di controllo qualità in laboratorio potrebbero derivare da materiali umani, utilizzare le Precauzioni universali quando si maneggiano tutti i campioni e i controlli. Indossare guanti monouso quando si maneggiano le cartucce e i campioni.
- Lavarsi accuratamente e spesso le mani dopo aver maneggiato cartucce o campioni di reagenti.
- Non ingerire il pacchetto di gel di silice che si trova nel sacchetto della cartuccia.

6. Stoccaggio e stabilità

Tutti i materiali non aperti sono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se conservati alla temperatura specificata. La stabilità del reagente è stata dimostrata per dodici mesi dalla data di fabbricazione.

La data di scadenza è chiaramente indicata sulla confezione del prodotto e sulle cartucce.

Materiali	Numero di catalogo
Conservazione a temperatura di frigorifero (2-8 °C)	
Cartucce FREND D-Dimer	FRDD025
Stoccaggio a temperatura ambiente (18-25 °C)	
Punte per pipette	Nessuna

7. Raccolta e manipolazione dei campioni

I campioni di plasma umano (citrato di sodio) sono adatti per l'uso con le cartucce FREND D-Dimer.

Seguire le istruzioni riportate in questo foglietto illustrativo e le istruzioni del produttore della provetta per la raccolta e la preparazione del campione (comprese le istruzioni del produttore per il tempo e la velocità di centrifugazione).

Per il plasma con citrato di sodio, un campione di sangue venoso viene raccolto asetticamente con l'additivo designato. Dopo aver permesso al campione di miscelarsi sufficientemente con l'anticoagulante a temperatura ambiente, la provetta può essere centrifugata per 10 minuti a 3.000 giri/min. Il campione può essere conservato a 2-8 °C per massimo 6 ore prima dell'analisi. Se l'analisi è programmata per essere eseguita in un secondo momento, il campione deve essere conservato congelato a temperatura -20°C o inferiore per un uso futuro. I cicli ripetuti di gelo-disgelo devono essere evitati. Prima del test, portare lentamente i campioni congelati a temperatura ambiente (64-77 °F o 18-25 °C) e mescolarli delicatamente ma accuratamente prima di analizzarli.

Il campione può essere conservato a 2-8 °C per massimo 6 ore prima dell'analisi. Se l'analisi è programmata per essere eseguita in un secondo momento, il campione deve essere conservato congelato a temperatura -20°C o inferiore per un uso futuro. I cicli ripetuti di gelo-disgelo devono essere evitati. Prima del test, portare lentamente i campioni congelati a temperatura ambiente (64-77 °F o 18-25 °C) e mescolarli delicatamente ma accuratamente prima di analizzarli.

Per risultati ottimali, evitare campioni fortemente emolitici, lipemici o torbidi. I campioni devono essere privi di fibrina aggregata, globuli rossi o altre particelle. Quando si pipetta nell'ingresso del campione della cartuccia FREND D-Dimer, assicurarsi che non vi siano bolle nel campione. Le bolle possono limitare il flusso e provocare un risultato del test incompleto o errato.

8. Procedura

Calibrazione

Non è necessario che la calibrazione venga eseguita dall'utente finale. Tutte le statistiche e le informazioni sulla calibrazione sono state memorizzate elettronicamente sul chip di codice di FREND D-Dimer incluso in ogni confezione di cartucce FREND D-Dimer. Il chip di codice di FREND D-Dimer è specifico per ogni lotto di cartucce FREND D-Dimer. Eseguire sempre campioni di controllo di qualità esterni per verificare che i risultati di D-Dimer ottenuti sul Sistema FREND™ soddisfino i criteri di laboratorio per l'accettabilità per ogni lotto di cartucce FREND D-Dimer.

Installazione del chip di codice

Fare riferimento al manuale utente del sistema FREND™ per istruzioni più dettagliate relative all'installazione del chip di codice. Le istruzioni abbreviate sono le seguenti:

- 1) Inserire il cavo elettrico del FREND™ System in una presa appropriata.
- 2) Inserire il Chip di codice nell'apposito slot nella parte posteriore del sistema seguendo le frecce.
- 3) Premere il pulsante "**Setup**" nella schermata "**Main**".
- 4) Premere il pulsante "**Code chip**" nella schermata "**Setup**".
- 5) Le informazioni presenti sul chip di codice di FREND D-Dimer vengono salvate automaticamente nel Sistema FREND™.
- 6) Quando l'installazione del chip di codice è completata, premere il pulsante '**OK**' per andare alla schermata 'Setup'.
- 7) Premere il pulsante '**Item**' nella schermata '**Setup**'.

- 8) Controllare il numero di lotto della cartuccia FREN D-Dimer e la data di installazione del chip di codice.
- 9) Premere il pulsante 'Home' per andare alla schermata 'Main' per iniziare a eseguire il controllo esterno di qualità e campioni di pazienti.

Controllo qualità

Cartucce FRENTM del sistema del CQ

La cartuccia CQ FREN contiene diversi controlli per verificare l'ottica del sistema. Il test con la cartuccia di CQ conferma i componenti analitici del sistema: (1) potenza del laser (2) allineamento e (3) integrità meccanica.

Per ogni giorno di test del paziente, eseguire il test di CQ della cartuccia. Fare riferimento alla sezione procedure di controllo qualità del Manuale utente del FRENTM System. In breve, eseguire il test di CQ della cartuccia nelle seguenti circostanze

- 1) Dopo la configurazione iniziale del sistema
- 2) Ogni giorno di test paziente,
- 3) Quando il sistema è stato trasportato o spostato
- 4) Ogni volta che c'è incertezza sulle prestazioni del sistema,
- 5) Ogni volta che il test è richiesto dai requisiti di controllo qualità del vostro laboratorio.

Controlli procedurali interni

La cartuccia di test FREN D-Dimer contiene funzioni di controllo integrate. Il segnale di fluorescenza nella zona di riferimento di ciascuna cartuccia mostra: (1) che un volume sufficiente è stato aggiunto, (2) che un flusso adeguato è stato ottenuto, e (3) che l'anticorpo è reattivo. Se questo segnale di zona di riferimento è mancante o inferiore alla soglia, il sistema FRENTM lo considera un test errato o fallito e produce un messaggio di errore anziché un risultato del test. Inoltre, con ogni funzionamento della cartuccia, il sistema controlla, in parte, (1) il flusso del campione, (2) la velocità del flusso del campione, (3) la durata di conservazione dei componenti della cartuccia, (4) il funzionamento dello scanner interno di codici a barre e (5) il funzionamento dei componenti meccanici dello scanner.

3. Test esterno di controllo qualità

Sono disponibili controlli commercialmente disponibili da una varietà di produttori che contengono il D-Dimero come analita misurato. Si raccomanda di eseguire almeno due (2) livelli di controllo almeno una volta al mese o una volta per ogni nuovo lotto, a seconda del quale avviene per primo. Tuttavia, i controlli devono essere eseguiti in base ai requisiti locali per ciascun laboratorio. Ogni laboratorio deve stabilire i propri criteri in base ai seguenti parametri.

- 1) Ogni nuovo lotto,
- 2) Ogni nuova spedizione (anche se proveniente dallo stesso lotto precedentemente ricevuto),
- 3) Ogni nuovo operatore (un individuo che non ha eseguito i test per almeno due settimane),
- 4) Ogni mese, come controllo continuo delle condizioni di stoccaggio,
- 5) Ogni volta che vengono identificati problemi (stoccaggio, operatore o altro),
- 6) O altre volte come richiesto dalle procedure standard di controllo qualità del laboratorio.

La politica individuale del laboratorio determinerà esattamente quali materiali e numeri di lotto devono essere controllati, la frequenza con cui i controlli devono essere eseguiti, i criteri di accettazione dei risultati e le azioni correttive necessarie da intraprendere se i risultati non soddisfano i criteri di laboratorio. Se i valori dei campioni di controllo qualità esterni sono fuori dall'intervallo accettabile, sarà necessario indagare sul problema prima di segnalare i risultati paziente per assicurare che non vi sia un malfunzionamento di uno strumento del software. Non analizzare i campioni dei pazienti con il Sistema FRENDS™ utilizzando FRENDS D-Dimer se i risultati del controllo qualità non rientrano negli intervalli accettabili. Ogni laboratorio opera secondo un insieme di regolamenti diverso. Ogni laboratorio deve seguire le procedure standardizzate accettabili per le agenzie di regolamentazione a cui il laboratorio deve rendere conto.

Elaborazione del campione

1. Preparazione

Rimuovere dal frigorifero un numero sufficiente di cartucce FRENDS D-Dimer per testare il numero necessario di campioni paziente. Lasciare che i tubi e i sacchetti sigillati contenenti le cartucce arrivino a temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'inizio della sequenza di test.

Se si utilizzano campioni paziente refrigerati, rimuoverli dal frigorifero e lasciare arrivare a temperatura ambiente (64~77 °F o 18~25 °C) prima del test. Se verranno utilizzati campioni congelati, assicurarsi che questi vengano rimossi dal congelatore, scongelati naturalmente e quindi mescolati delicatamente ma accuratamente prima del test. I test non devono iniziare su questi campioni precedentemente congelati fino a quando non hanno raggiunto la temperatura ambiente.

Non sono necessari altri reagenti o preparati di campioni.

Procedura di analisi

- 1) Preparare le cartucce e il campione FREN D-Dimer a temperatura ambiente.
- 2) Registrare l'ID del campione sulla cartuccia nell'area designata.
- 3) Mettere il campione (35 µL) nell'area di introduzione del campione sulla cartuccia utilizzando una micro-pipetta calibrata con una nuova punta di pipetta.
- 4) Premere il pulsante "**Test**" nella schermata "**Main**" del Sistema FRENTM.
- 5) La schermata del Sistema FRENTM si sposta automaticamente alla schermata ID paziente. Se viene visualizzata la schermata del paziente, premere il pulsante '**Paziente**' per procedere alla schermata dell'ID paziente.
- 6) Digitare l'ID paziente e premere il pulsante '**Enter**' per iniziare il test.
- 7) Inserire la cartuccia nello slot per cartucce usando le frecce della cartuccia come guida.
*⚠ **Attenzione:** Controllare la direzione della cartuccia prima dell'inserimento e assicurarsi che l'inserimento sia completo. Si raccomanda di inserire la cartuccia dopo il caricamento del campione dopo 30 secondi trascorsi in meno di 5 minuti per ottenere il risultato ottimale del test.*
- 8) Quando la reazione nella cartuccia è completata, il FRENTM System inizierà automaticamente il processo di lettura.
- 9) Una volta completate le misurazioni, la cartuccia verrà espulsa automaticamente e verranno visualizzati i risultati.
*⚠ **Attenzione:** non scollegare il cavo di alimentazione o spegnere il sistema FRENTM mentre una cartuccia si trova nella camera di lettura. Ciò potrebbe causare un errore di sistema.*
- 10) Se il Sistema FRENTM è collegato alla stampante opzionale, premere il pulsante "**Print**" e i risultati verranno visualizzati sulla carta della stampante.
- 11) Per istruzioni più dettagliate, consultare il Manuale utente del Sistema FRENTM.

9. Procedure di diluizione del campione

I campioni non possono essere diluiti per le determinazioni del D-Dimero.
I campioni con la dicitura ">10.000 ng/mL (FEU)" devono essere segnalati come tali.

10. Calcolo dei risultati

Il Sistema FRENDS™ esegue automaticamente tutte le operazioni di manipolazione di campioni e reagenti all'interno della cartuccia una volta che il campione è stato caricato nell'area di introduzione del campione della cartuccia e la cartuccia è stata inserita nel Sistema FRENDS™. Il tasso di fluorescenza prodotto dalla reazione viene letto a vari intervalli durante il processo di analisi, le letture del bianco vengono sottratte dopodiché il tasso netto viene convertito automaticamente in concentrazione di D-Dimero in ng/mL (FEU) in base alle informazioni memorizzate sul Chip di codice di FRENDS D-Dimer. Questo risultato viene quindi visualizzato sullo schermo e può essere inviato alla stampante opzionale. È anche memorizzato nel FRENDS™ System.

Schermo visualizzato per vari scenari di concentrazione

Risultato visualizzato	Descrizione
	<p>Concentrazione del D-Dimero Meno di 50,00 ng/ml (FEU)</p>
	<p>Concentrazione del D-Dimero Non meno di 50,00 ng/mL (FEU) e non più di 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>
	<p>Concentrazione del D-Dimero Superiore a 10.000,00 ng/ml (FEU)</p>

11. Limitazioni della procedura

In caso di utilizzo per scopi diagnostici, i risultati ottenuti da questo test devono essere utilizzati in combinazione con altri dati (ad esempio, sintomi, risultati di altri test, impressioni cliniche, anamnesi, terapia, ecc.)

Il Sistema FRENDA™ abbinato a una cartuccia FRENDA D-Dimer è programmato per riportare 10.000 ng/ml (FEU) come la concentrazione più alta di D-Dimero misurabile senza diluizione. La concentrazione misurabile più bassa è di 50 ng/ml (FEU) - il limite di quantificazione del test. Se il risultato è inferiore all'intervallo più basso segnalabile, deve essere segnalato come < 50 ng/ml (FEU).

12. Caratteristiche prestazionali

Nell'ambito di una serie (ripetibilità)

La linea guida EP5-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) è stata utilizzata come linea guida per gli studi di precisione su FREN D-Dimer. È stato testato ripetutamente due volte al giorno per venti giorni in un lotto per ciascun campione. I risultati hanno soddisfatto i criteri di accettazione nel test di ripetibilità di FREN D-Dimer.

Campione standard	Conc. (ng/mL)	Ripetibilità		Tra-esecuzioni		Tra-giorni		All'interno del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
Basso	500,00	41,923	8,4	4,861	1,0	6,532	1,3	42,707	8,6
Med	2.000,00	145,388	7,1	70,590	3,4	18,011	0,9	162,619	7,9
Alto	4.000,00	313,297	7,9	155,689	3,9	82,391	2,1	359,420	9,1

Tra una corsa e l'altra (riproducibilità)

I risultati hanno soddisfatto i criteri di accettazione nel test di riproducibilità di FREN D-Dimer.

1) Tra-lotti

Campione Standard	Conc. (ng/mL)	177901	177902	177903	Valore Totale	SD	CV(%)
		Significato	Significato	Significato			
Basso	500,00	505,04	519,70	508,93	511,22	40,648	8,0
Med	2.000,00	2.064,91	2.034,03	1.971,70	2.023,55	170,811	8,4
Alto	4.000,00	4.095,72	3.938,44	3.996,27	4.010,14	315,437	7,9

2) Tra-operatori

Campione Standard	Conc. (ng/mL)	Tester 1	Tester 2	Tester 3	Valore Totale	SD	CV(%)
		Significato	Significato	Significato			
Basso	500,00	481,84	472,66	551,69	502,06	42,154	8,4
Med	2.000,00	2.073,64	2.036,61	1.874,11	1.994,79	242,959	12,2
Alto	4.000,00	4.179,33	4.091,91	3.832,99	4.034,74	395,653	9,8

3) Tra-siti

Campione Standard	Conc. (ng/mL)	Sito A	Sito B	Sito C	Valore Totale	SD	CV(%)
		Significato	Significato	Significato			
Basso	500,00	489,49	505,38	515,99	503,62	40,68	8,1
Med	2.000,00	1.969,47	2.050,00	1.980,09	1.999,85	164,076	8,2
Alto	4.000,00	3.989,37	4.071,35	3.984,20	4.014,97	402,768	10,0

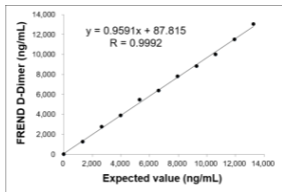
Accuratezza

L'accuratezza è stata eseguita utilizzando tre concentrazioni di campioni standard di D-Dimero. I risultati sono stati misurati secondo i criteri (85% ≤ Recupero ≤ 115%).

Linearità

L'intervallo di linearità nel siero è stato stabilito utilizzando il documento EP6-A di CLSI. È stato riscontrato che FREN D-Dimer presenta una linearità compresa nell'intervallo segnalabile di 50,00 ng/ml ~ 10.000,00 ng/ml. Lo studio sulla linearità della diluizione è stato eseguito diluendo un campione di D-Dimero ad alta concentrazione con un siero impoverito di D-Dimero. I risultati sono riassunti nel grafico sottostante, ma possono variare in singoli laboratori.

Linearità di FREN D-Dimer

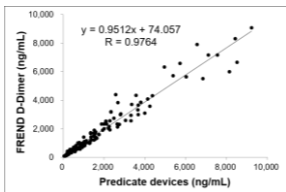


Il campo di misurazione analitica di FREN D-Dimer va da 50,00 ng/mL a 10.000,00 ng/mL.

Confronto dei metodi

FREND D-Dimer è stato confrontato con il dispositivo di riferimento utilizzando le linee guida delineate nel documento EP09-A2-IR di CLSI. I campioni (n=194) sono stati misurati in duplicato su entrambi i sistemi. L'analisi di regressione lineare ha dimostrato un coefficiente di correlazione (r) = 0,9764.

Pendio	Coefficiente di correlazione (r)
0,9512	0,9764



Sensibilità

Il limite di bianco (LoB) e il limite di rilevamento (LoD) sono stati determinati utilizzando le linee guida presenti nel documento EP17-A di CLSI. Il LoB è stato determinato utilizzando 20 misurazioni replicate di cinque campioni bianchi paziente (<45,00 ng/mL). Il LoD è stato determinato utilizzando 20 misurazioni replicate di cinque campioni paziente a basso livello.

LoB	LoD	LoQ
38,20 ng/mL	48,67 ng/mL	48,67 ng/mL

Interferenza

Lo studio sull'interferenza è stato eseguito come raccomandato nel protocollo EP7-A2 di CLSI utilizzando tre concentrazioni di D-Dimero. Non è stata trovata alcuna interferenza da parte delle sostanze sottostanti.

N.	Sostanza	Concentrazione
1	Emoglobina	500 mg/dL
2	Trigliceride	3 g/dL
3	Bilirubina	20 mg/dL
4	Fattore reumatoide	400 UI/mL
5	Albumina umana	60 mg/mL
6	Acetaminofene	20 mg/dL
7	Acido acetilsalicilico	65 mg/dL
8	Allopurinolo	4 mg/dL
9	Amikacina solfato	10,4 mg/dL
10	Ampicillina-Na	5 mg/dL
11	Acido ascorbico	6 mg/dL
12	Atenololo	1 mg/dL
13	Caffeina	6 mg/dL
14	Captopril	0,5 mg/dL
15	Carbamazepina	3 mg/dL
16	Cloramfenicolo	5 mg/dL
17	Clorpromazina cloridrato	0,2 mg/dL
18	Cimetidina	2 mg/dL
19	Cinnarizina	3 mg/dL
20	Creatinina	30 mg/dL
21	Ciclosporina	0,4 mg/dL
22	Destrano 75	2.500 mg/dL
23	Digossina	0,0006 mg/dL
24	D-L metildopa cloridrato	1,8 mg/dL
25	Dopamina cloridrato	0,1 mg/dL
26	Eritromicina	6 mg/dL
27	Etanolo	400 mg/dL
28	Etosuccimide	25 mg/dL
29	Furosemide	6 mg/dL

30	Gentamicina solfato	1 mg/dL
31	Eparina - sale di litio	300 U/dl
32	Eparina - sale di sodio	300 U/dl
33	Ibuprofene	50 mg/dL
34	Lidocaina	1,2 mg/dL
35	Cloruro di litio	14 mg/dL
36	Levotiroxina	0,06 mg/dL
37	Nicotina	0,1 mg/dL
38	Nifedipina	0,04 mg/dL
39	Penicillina G sale sodico	2.500 U/dl
40	Fenitoina	5 mg/dL
41	Primidina	4 mg/dL
42	Propranololo cloridrato	0,2 mg/dL
43	Teofillina	4 mg/dL
44	Urea	500 mg/dL
45	Acido urico	24 mg/dL
46	Sale sodico dell'acido valproico	60 mg/dL
47	Verapamil cloridrato	0,2 mg/dL
48	Warfarin	1 mg/dL

Reattività crociata











Le seguenti sostanze sono state valutate per la potenziale reattività crociata con FREN D-Dimer a tre concentrazioni. Il test è stato eseguito secondo il protocollo CLSI EP7-A2. Non è stata riscontrata reattività crociata nel test di FREN D-Dimer con fibrinogeno, FDP-X, FDP-D e FDP-E.

N.	Sostanza	Concentrazione
1	Fibrinogeno	1 mg/dL
2	FDP-X	10µg/dL
3	FDP-D	1µg/dL
4	FDP-E	10µg/dL

13. Riferimenti

- 1) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
- 2) Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 Apr 26;22(9):2049-55
- 3) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- 4) van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, van Es J, Mos IC, ten Cate H, Kamphuisen PW, Hovens MM, Büller HR, Klok FA, Huisman MV. Variable D-Dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1986-92.
- 5) van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, Mos IC, Galipienzo J, Kamphuisen PW, Huisman MV, Klok FA, Büller HR, Bossuyt PM. Wells Rule and D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):253-61.
- 6) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-Dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):572-81.
- 7) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420.

Glossario dei simboli

	Attenzione, avvertenza, Consultare i documenti di accompagnamento
REF	Numero di catalogo / Numero di riferimento
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultare le istruzioni per l'uso Un indicatore elettronico delle istruzioni per l'uso (eFU) (indirizzo del sito web) può accompagnare il simbolo quando viene utilizzato per indicare un'istruzione di consultazione di un eFU.
LOT	Numero di lotto / Numero di partita
	Utilizzare da GG-MM-AAAA o MM-AAAA
	Società
	Marcatura CE
IVD	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Limitazione della temperatura
	Contiene un numero sufficiente di <n> test
	Non riutilizzare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata
Rx Only	Solo per uso su prescrizione medica ATTENZIONE: la legge federale (USA) limita la vendita di questo dispositivo da parte o su ordine di un medico.
US Corporation	Società statunitense
European Corporation	Società Europea
Patient ID	ID paziente
Result	Risultato
	Goccia del campione

EC REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
UK Representative	Rappresentante autorizzato nel Regno Unito
CH REP	Rappresentante autorizzato in Svizzera
BRH	Rappresentante autorizzato in Brasile

Contenuto del kit



Cartuccia

Punta di pipetta

Chip di codice

Foglietto illustrativo

Revisionato nel 2023.06

FREND D-Dimer (Dímero-D)

Ensayo Cuantitativo para Producto de degradación de la fibrina

REF

FRDD025

IVDSolamente para uso diagnóstico *in vitro*

1. Uso previsto

El FREND D-Dimer está diseñado para la medición cuantitativa *in vitro* de productos de degradación de la fibrina (Dímero D, FbDP) en plasma humano (Citrato de Sodio) por inmunoensayo de fluorescencia. El FREND D-Dimer está indicado para su uso junto con un modelo clínico de evaluación de probabilidad previa a la prueba para excluir la enfermedad de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes ambulatorios con sospecha de TVP o EP. Sólo para uso profesional.

2. Principio del ensayo

El dímero D es un producto final de la degradación de la fibrina resultante de la fibrinólisis de la fibrina reticulada, en los coágulos sanguíneos por causa de la plasmina.^[1] El dímero D está formado por dos fragmentos D de la proteína de fibrina, unidos entre sí mediante enlaces covalentes entre cadenas, y se considera un marcador de la fibrinólisis de los coágulos de fibrina.^[2] Los niveles elevados del dímero D no son específicos de ninguna enfermedad concreta, pero pueden indicar la presencia de coagulación activa y fibrinólisis. Se asocia a trastornos de la coagulación sanguínea como la trombosis venosa profunda (DVT-TVP), la embolia pulmonar (PE-EP) y la coagulación intravascular diseminada (DIC-CID).^[3]

En la práctica clínica, la prueba del dímero D se utiliza a menudo para descartar afecciones como la TVP y la EP, especialmente en pacientes con una probabilidad previa a la prueba, de baja a moderada.^[4, 5] Una prueba negativa del dímero D, que indica niveles bajos de la proteína, puede excluir la presencia de una coagulación significativa, reduciendo la necesidad de pruebas más invasivas o costosas como los estudios de imagen (Tomografías).^[6] Sin embargo, dado que los niveles elevados del dímero D también pueden observarse en afecciones como infecciones, inflamaciones y cáncer, se utiliza junto con otras evaluaciones clínicas para orientar el diagnóstico y el tratamiento.^[7]

El cartucho de prueba FREN D-Dimer es un inmunoensayo rápido de tipo "Sándwich" de un solo uso que utiliza nano partículas fluorescentes en flujo microfluídico para capturar y cuantificar el Dímero D total en muestras de plasma de citrato sódico. La gota de 35 µL de muestra del paciente se añade al cartucho FREN D-Dimer, interactuando con anticuerpos Dímero-D conjugados con nano partículas fluorescentes. La mezcla se desplaza por Capilaridad hasta la región de detección, donde se captan los complejos de nano partículas fluorescentes. Se miden las intensidades de fluorescencia de los complejos y se calcula la concentración de Dímero D mediante el Sistema FRENTM.

3. Material suministrado

Cantidad	Contenido	Número de catálogo
25	Cartucho(s) de FREN D-Dimer	FRDD 025
30	Puntas de pipeta desechables	
1	Chip de Código de FREN D-Dimer	
1	Prospecto de FREN D-Dimer	

4. Materiales necesarios pero no proporcionados

- El Sistema FRENTM
- Micro-pipeta, o cualquier pipeteador, capaz de suministrar 35µL.
- Equipos de protección individual y contenedores de eliminación de residuos biológicamente peligrosos

5. Advertencias y Precauciones

- Los cartuchos FREND D-Dimer están destinados exclusivamente al diagnóstico in vitro.
- Los cartuchos FREND D-Dimer sólo deben utilizarse en el Sistema FREND™.
- Los cartuchos FREND D-Dimer son dispositivos desechables de un solo uso. No los reutilice en ningún caso.
- Permita que los cartuchos sellados alcancen la temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de utilizarlos.
- Los cartuchos no deben congelarse.
- Asegúrese de que la humedad en el laboratorio es del 10-80% cuando se ejecuten las pruebas.
- Evite la humedad elevada, la luz solar directa o el calor en la zona utilizada para almacenar los cartuchos.
- Evite la contaminación cruzada entre muestras utilizando una punta de pipeta nueva para cada nueva muestra.
- Es posible obtener resultados inexactos si la muestra utilizada está contaminada de algún modo.
- La utilización de muestras que contengan fibrina coagulada podría dar lugar a un resultado erróneo.
- La carga excesiva o insuficiente del cartucho con la muestra puede dar lugar a resultados inexactos.
- No utilice los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada en la bolsa.
- No utilice el cartucho si la bolsa está dañada o el precinto está roto.
- Realice las pruebas tal como se especifica en la hoja de datos del envase y en el manual del usuario.
- Mantenga el cartucho sellado en la bolsa hasta el momento de su uso.
- Utilice el cartucho inmediatamente después de abrir la bolsa.
- La manipulación de las muestras debe realizarse de conformidad con la Normativa OSHA sobre Patógenos de Transmisión Sanguínea.
- En la preparación de este producto no se han utilizado muestras humanas. Sin embargo, dado que se utilizarán muestras humanas y que otros productos de control de calidad del laboratorio pueden derivarse de materiales humanos, utilice las Precauciones Universales al manipular todas las muestras y controles. Utilice guantes desechables para manipular los cartuchos y las muestras.
- Lávese bien las manos y con frecuencia después de manipular cartuchos de reactivos o muestras.
- No ingiera el paquete de gel de sílice que se encuentra en la bolsa del cartucho.

6. Almacenamiento y Estabilidad

Todos los materiales sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacenan a la temperatura especificada. Se ha demostrado la estabilidad del reactivo durante doce meses a partir de la fecha de fabricación.

La fecha de caducidad está claramente indicada en la caja del producto y en los cartuchos.

Materiales	Número de catálogo
Almacenamiento a temperatura de refrigerador (2-8 °C)	
Cartuchos de FREND D-Dimer	FRDD 025
Almacenamiento a temperatura ambiente (18-25 °C)	
Puntas de pipeta	Ninguno

7. Recolección y manipulación de muestras

Las muestras de plasma humano (Citrato de Sodio) son adecuadas para su uso con los cartuchos FREND D-Dimer.

Siga las instrucciones detalladas en este prospecto, así como las instrucciones del fabricante de la pipeta para la recolección y preparación de la muestra (incluidas las instrucciones del fabricante para el tiempo y la velocidad de centrifugación).

Para el plasma de Citrato de Sodio, se recoge asépticamente una muestra de sangre venosa con el aditivo designado. Tras dejar que la muestra se mezcle suficientemente con el anticoagulante a temperatura ambiente, la pipeta de muestra puede centrifugarse durante 10 minutos a 3.000 rpm. La muestra puede almacenarse a 2-8°C durante un máximo de 6 horas antes del análisis. Si el análisis está previsto para más adelante, la muestra debe conservarse congelada a -20°C o menos para su uso futuro. Deben evitarse los ciclos repetidos de congelación y descongelación. Antes del ensayo, lleve lentamente las muestras congeladas a temperatura ambiente (64-77°F o 18-25°C) y mézclelas suavemente pero a fondo antes del ensayo.

La muestra puede almacenarse a 2~8°C durante un máximo de 6 horas antes del análisis. Si el análisis está previsto para más adelante, la muestra debe conservarse congelada a -20°C o menos para su uso futuro. Deben evitarse los ciclos repetidos de congelación y descongelación. Antes del ensayo, lleve lentamente las muestras congeladas a temperatura ambiente (64~77°F o 18~25°C) y mézclelas suavemente pero a fondo antes del ensayo.

Para obtener resultados óptimos, evite las muestras hemolíticas, lipémicas o turbias. Las muestras deben estar libres de fibrina agregada, glóbulos rojos u otras partículas. Al pipetear en la entrada de muestra del cartucho FREND D-Dimer, asegúrese de evitar que se formen burbujas en la muestra. Las burbujas pueden restringir el flujo y dar lugar a un resultado incompleto o erróneo de la prueba.

8. Procedimiento

Calibración

No es necesario que el usuario final realice la calibración. Todas las estadísticas e información de calibración han sido almacenadas electrónicamente en el Chip de Código FREND D-Dimer incluido en cada caja de cartuchos FREND D-Dimer. El Chip de Código FREND D-Dimer es específico para cada lote de cartuchos FREND D-Dimer. Ejecute siempre muestras externas de control de calidad para verificar que los resultados de Dímero D obtenidos en el sistema FREND™ cumplen los criterios de aceptabilidad del laboratorio para cada lote de cartucho de FREND D-Dimer.

Instalación del Chip de Código

Consulte el manual del usuario del sistema FREND™ para obtener instrucciones más detalladas relativas a la instalación del Chip de Código. Las instrucciones abreviadas son las siguientes:

- 1) Inserte el cable eléctrico del Sistema FREND™ en una toma de corriente adecuada.
- 2) Inserte el Chip de Código en la ranura para ello, situada en la parte posterior del sistema FREND™ siguiendo las flechas.
- 3) Presione el botón "**Configuración**" en la pantalla "**Menú Principal**".
- 4) Presione el botón "**Chip de Código**" en la pantalla "**Configuración**".

La información incrustada en el Chip de Código FREND D-Dimer se guarda automáticamente en el Sistema FREND™.

- 5) Una vez finalizada la instalación del Chip de Código, presione el botón **"ENTENDIDO"** para pasar a la pantalla "Configuración".
- 6) Presione el botón **"Artículo"** en la pantalla **"Configuración"**.
- 7) Compruebe el número de lote del cartucho FREN D-Dimer, y la fecha de instalación del Chip de Código.
- 8) Presione el botón **"Inicio" (Home)** para ir a la pantalla **"Principal"** y comenzar a ejecutar el control de calidad externo y las muestras de pacientes.

Control de calidad (QC)

1. QC de los Cartuchos del Sistema FRENTM.

El cartucho FREN QC contiene múltiples controles para comprobar la óptica del sistema. Al probar el Cartucho QC, se confirman parte de los componentes analíticos del sistema de (1) potencia láser, (2) alineación e (3) integridad mecánica.

Para cada día cada de pruebas de pacientes, realice pruebas QC de Cartucho. Consulte la sección de procedimientos de control de calidad en el Manual del Usuario del Sistema FRENTM. En resumen, realice pruebas QC de Cartucho para las siguientes condiciones:

- 1) Tras la configuración inicial del sistema
- 2) Cada día de prueba del paciente,
- 3) Cuando el sistema ha sido transportado o trasladado
- 4) Siempre que haya incertidumbre sobre el desempeño del sistema,
- 5) Siempre que lo exijan los requisitos de control de calidad de su laboratorio.

2. Controles internos de procedimiento

El cartucho de prueba FREN D-Dimer contiene funciones de control incorporadas. La señal de fluorescencia en la Zona de Referencia de cada cartucho muestra: (1) que se ha añadido suficiente volumen de muestra, (2) que se ha obtenido un flujo adecuado y (3) que el anticuerpo es reactivo. Si esta señal de Zona de Referencia falta o es inferior al umbral, el Sistema FRENTM lo considera como una prueba incorrecta o fallida, y produce un mensaje de error en lugar del resultado de la prueba. Además, con cada ejecución del cartucho, el sistema supervisa, en parte, (1) el flujo de la muestra, (2) la velocidad del flujo de la muestra, (3) la vida útil de los componentes del cartucho, (4) el funcionamiento del escáner interno de código de barras y (5) el funcionamiento de los componentes mecánicos del escáner.

3. Pruebas externas de control de calidad

Existen controles comerciales de diversos fabricantes que contienen Dímero D como analito de medida. Es recomendable ejecutar un mínimo de dos (2) niveles de controles al menos una vez al mes o una vez por cada lote nuevo, lo que ocurra antes. No obstante, los controles deben ejecutarse de acuerdo con los requisitos locales de cada laboratorio. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios basándose en los siguientes parámetros.

- 1) Cada nuevo lote,
- 2) Cada nuevo envío (aunque sea del mismo lote recibido anteriormente),
- 3) Cada nuevo operador (una persona que no haya ejecutado las pruebas durante al menos dos semanas),
- 4) Mensualmente, como comprobación continua de las condiciones de almacenamiento,
- 5) Siempre que se detecten problemas (de almacenamiento, del operador u otros),
- 6) U otras veces según lo requieran los procedimientos estándar de QC de su laboratorio.

La política individual del laboratorio dictará exactamente qué materiales de control y números de lote deben ejecutarse, la frecuencia con la que deben realizarse los controles, los criterios de aceptación de los resultados y las medidas correctoras necesarias que deben adoptarse si los resultados no cumplen los criterios del laboratorio. Si alguno de los valores de la muestra de control de calidad externo está fuera del rango aceptable, será necesario investigar el problema antes de informar de los resultados del paciente para asegurarse de que no se trata de un mal funcionamiento del instrumento o del software. No analice muestras de pacientes en el sistema FRENDS[™] utilizando el FRENDS D-Dimer si los resultados del control de calidad no se encuentran dentro de los rangos aceptables. Cada laboratorio se rige por una normativa distinta. Cada laboratorio debe seguir los procedimientos normalizados aceptables para las agencias reguladoras ante las que el laboratorio es responsable.

Tratamiento de muestras

1. Preparación

Saque del refrigerador suficientes cartuchos FREND D-Dimer para analizar el número de muestras de pacientes. Deje que las pipetas y las bolsas selladas que contienen los cartuchos alcancen la temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de iniciar la secuencia de pruebas.

Si se utilizan muestras de pacientes refrigeradas, sáquelas del refrigerador y deje que alcancen la temperatura ambiente (64~77°F o 18~25°C) antes del análisis. Si se van a utilizar muestras congeladas, asegúrese de que se sacan del congelador, se descongelan de forma natural y se mezclan suave pero minuciosamente antes de la prueba. Las pruebas no deben comenzar con estas muestras previamente congeladas hasta que hayan alcanzado la temperatura ambiente.

No son necesarios otros reactivos ni preparaciones de muestras.

2. Procedimiento de ensayo

- 1) Prepare los cartuchos FREND D-Dimer y la muestra a temperatura ambiente.
- 2) Registre la Identificación de la muestra en el cartucho en el área designada.
- 3) Coloque la muestra (35 µl) en la entrada de muestra del cartucho utilizando una micro-pipeta calibrada con una punta de pipeta nueva.
- 4) Presione el botón **"Prueba"** en la pantalla **"Menú Principal"** del Sistema FRENDD™.
- 5) La pantalla del Sistema FRENDD™ pasa automáticamente a la pantalla de Identificación del paciente. Si se muestra la pantalla del paciente, presione el botón **'Paciente'** para proceder a la pantalla de ID del paciente.
- 6) Escriba la Identificación del Paciente y presione el botón **"Enter"** para iniciar la prueba.
- 7) Inserte el cartucho en la ranura utilizando la flecha del cartucho como guía.
*⚠ **Precaución:** Compruebe la dirección del cartucho antes de insertarlo y asegúrese de que la inserción se ha completado. Se recomienda insertar el cartucho después de la carga de la muestra transcurridos 30 segundos en menos de 5 minutos para obtener el resultado óptimo de la prueba.*
- 8) Cuando se complete la reacción en el cartucho, el Sistema FRENDD™ iniciará automáticamente el proceso de lectura.

- 9) Una vez finalizadas las mediciones, el cartucho se expulsará automáticamente y se visualizarán los resultados.
⚠ Precaución: *No desconecte el cable de alimentación ni apague el Sistema FRENDD™ mientras haya un cartucho en la cámara de lectura. Esto puede causar un error en el sistema.*
- 10) Si el Sistema FRENDD™ está conectado a la impresora opcional, presione el botón "**Imprimir**" y los resultados se imprimirán en el papel de la impresora.
- 11) Para obtener instrucciones más detalladas, consulte el Manual del Usuario del Sistema FRENDD™.

9. Procedimientos de Dilución de Muestras

Las muestras no pueden diluirse para la determinación del Dímero D.

Las muestras en las que se indique ">10.000ng/mL (FEU)" deberán notificarse como tales.

10. Cálculo de los resultados

El Sistema FRENDD™ realiza todas las operaciones de manipulación de muestras y reactivos automáticamente dentro del cartucho una vez que se ha cargado la muestra en la entrada del cartucho y se ha colocado el cartucho en el Sistema FRENDD™. La tasa de fluorescencia producida por la reacción se lee en varios intervalos durante el proceso de análisis, se resta la lectura en blanco después de lo cual la tasa neta se convierte automáticamente en concentración de Dímero D en ng/mL (FEU) basada en la información almacenada en el Chip de Código de FRENDD D-Dimer. Este resultado se muestra en la pantalla y puede enviarse a la impresora opcional. También se almacena en la memoria del sistema FRENDD™.

Pantalla visualizada para varios escenarios de concentración

Resultado visualizado	Descripción
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Date/Time: 2008-07-04 08:32:11 Patient ID: User ID: Order ID: 888888888 Lab ID: 888888888 Item: D-Dimer Test Result: < 50.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>Concentración de Dímero D Menos de 50.00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Date/Time: 2008-07-04 08:32:11 Patient ID: User ID: Order ID: 888888888 Lab ID: 888888888 Item: D-Dimer Test Result: 200.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>Concentración de Dímero D No menos de 50.00 ng/mL (FEU) y no superior a 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: Date/Time: 2008-07-04 08:32:11 Patient ID: User ID: Order ID: 888888888 Lab ID: 888888888 Item: D-Dimer Test Result: > 1000.00 ng/mL Normal Range</p>	<p>Concentración de Dímero D Superior a 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>

11. Limitaciones del procedimiento

Cuando se utilicen con fines diagnósticos, los resultados obtenidos con este ensayo deberán utilizarse junto con otros datos (por ejemplo, síntomas, resultados de otras pruebas, impresiones clínicas, historial médico, terapia, etc.).

El Sistema FRENTM emparejado con un cartucho FREN D-Dimer, está programado para reportar 10.000 ng/ml (FEU) como la concentración más alta de los Dímero D medibles sin dilución. La concentración mínima medible es de 50 ng/ml (FEU), el límite de cuantificación del ensayo. Si el resultado está por debajo del rango más bajo notificable, debe notificarse como tal < 50 ng/ml (FEU).

12. Características del desempeño

Dentro de una misma ejecución (Repetibilidad)

Se utilizó la directriz EP5-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) como pauta para los estudios de precisión del FREN D-Dimer. Se probó dos veces al día repetidamente durante veinte días en un lote en cada muestra. Los resultados cumplieron los criterios de aceptación en la prueba de repetibilidad de FREN D-Dimer.

Muestra estándar	Conc. (ng/mL)	Repetibilidad		Entre ejecuciones		Entre días		Dentro del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
Bajo	500.00	41,923	8,4	4,861	1,0	6,532	1,3	42,707	8,6
Medio	2.000,00	145,388	7,1	70,590	3,4	18,011	0,9	162,619	7,9
Alto	4.000,00	313,297	7,9	155,689	3,9	82,391	2,1	359,420	9,1

Entre ejecuciones (Reproducibilidad)

Los resultados cumplieron los criterios de aceptación en la prueba de reproducibilidad de FREN D-Dimer.

1) Entre lotes

Muestra Estándar	Concentración (ng/mL)	177901	177902	177903	Media Total	SD	CV(%)
		Media	Media	Media			
Bajo	500,00	505,04	519,70	508,93	511,22	40,648	8,0
Medio	2.000,00	2.064,91	2.034,03	1.971,70	2.023,55	170,811	8,4
Alto	4.000,00	4.095,72	3.938,44	3.996,27	4.010,14	315,437	7,9

2) Entre operadores

Muestra Estándar	Concentración (ng/mL)	Probador 1	Probador 2	Probador 3	Media Total	SD	CV(%)
		Media	Media	Media			
Bajo	500,00	481,84	472,66	551,69	502,06	42,154	8,4
Medio	2.000,00	2.073,64	2.036,61	1.874,11	1.994,79	242,959	12,2
Alto	4.000,00	4.179,33	4.091,91	3.832,99	4.034,74	395,653	9,8

3) Entre emplazamientos

Muestra Estándar	Concentración (ng/mL)	Sitio A	Sitio B	Sitio C	Media Total	SD	CV(%)
		Media	Media	Media			
Bajo	500,00	489,49	505,38	515,99	503,62	40,68	8,1
Medio	2.000,00	1.969,47	2.050,00	1.980,09	1.999,85	164,076	8,2
Alto	4.000,00	3.989,37	4.071,35	3.984,20	4.014,97	402,768	10,0

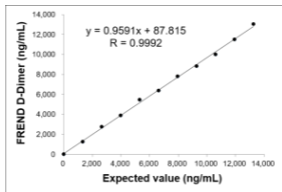
Precisión

La precisión se realizó utilizando tres concentraciones de muestras estándar de Dímero D. Los resultados se midieron dentro de los criterios ($85\% \leq \text{Recuperación} \leq 115\%$).

Linealidad

El rango de linealidad en suero se estableció utilizando el documento EP6-A del CLSI. Se encontró que FERND D-Dimer tiene linealidad dentro del rango reportable de 50.00 ng/mL ~ 10.000,00 ng/mL. El estudio de linealidad de dilución se realizó diluyendo una muestra de Dímero D de alta concentración con un suero empobrecido en Dímero D. Los resultados se resumen en la grapa siguiente, pero pueden variar en cada laboratorio.

Linealidad de FREN D-Dimer

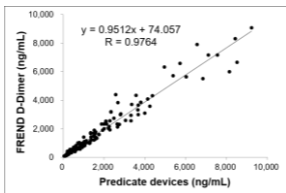


El rango de medición analítica de FREN D-Dimer es de 50,00 ng/mL a 10,000.00 ng/mL.

Comparación de métodos

El FREN D-Dimer se comparó con el dispositivo predicado utilizando las directrices descritas en el documento EP09-A2-IR del CLSI. Las muestras (n=194) se midieron por duplicado en ambos sistemas. El análisis de regresión lineal demostró un coeficiente de correlación (r) =0,9764.

Vertiente	Coefficiente de correlación (r)
0,9512	0,9764



Sensibilidad

El límite de vacío (LoB) y el límite de detección (LoD) se determinaron utilizando las directrices que se encuentran en el documento EP17-A del CLSI. El LoB se determinó utilizando 20 mediciones replicadas de cinco muestras de pacientes en vacío (<45,00 ng/mL). La LoD se determinó utilizando 20 mediciones replicadas de cinco muestras de pacientes de bajo nivel.

LoB	LoD	LoQ
38,20 ng/mL	48,67 ng/mL	48,67 ng/mL

Interferencias

El estudio de interferencias se realizó según lo recomendado en el protocolo EP7-A2 del CLSI utilizando tres concentraciones de Dímero D. No se detectó ninguna interferencia por parte de las sustancias indicadas a continuación.

Nº.	Sustancia	Concentración
1	Hemoglobina	500 mg/dL
2	Triglicéridos	3 g/dL
3	Bilirrubina	20 mg/dL
4	Factor reumatoide	400 UI/mL
5	Albúmina humana	60 mg/mL
6	Paracetamol	20 mg/dL
7	Ácido acetilsalicílico	65 mg/dL
8	Alopurinol	4 mg/dL
9	Sulfato de amikacina	10,4 mg/dL
10	Ampicilina-Na	5 mg/dL
11	Ácido ascórbico	6 mg/dL
12	Atenolol	1 mg/dL
13	Cafeína	6 mg/dL
14	Captopril	0,5 mg/dL
15	Carbamazepina	3 mg/dL
16	Cloranfenicol	5 mg/dL
17	Clorhidrato de clorpromazina	0,2 mg/dL
18	Cimetidina	2 mg/dL
19	Cinarizina	3 mg/dL
20	Creatinina	30 mg/dL
21	Ciclosporina	0,4 mg/dL
22	Dextrano 75	2.500 mg/dL
23	Digoxina	0,0006 mg/dL
24	Clorhidrato de D-L metildopa	1,8 mg/dL
25	Clorhidrato de dopamina	0,1 mg/dL
26	Eritromicina	6 mg/dL
27	Etanol	400 mg/dL
28	Etosuximida	25 mg/dL
29	Furosemda	6 mg/dL
30	Sulfato de gentamicina	1 mg/dL
31	Sal de Litio Heparina	300 U/dL
32	Sal Sódica de Heparina	300 U/dL
33	Ibuprofeno	50 mg/dL
34	Lidocaína	1,2 mg/dL

35	Cloruro de Litio	14 mg/dL
36	Levotiroxina	0,06 mg/dL
37	Nicotina	0,1 mg/dL
38	Nifedipino	0,04 mg/dL
39	Sal Sódica de Penicilina G	2.500 U/dL
40	Fenitoína	5 mg/dL
41	Primidina	4 mg/dL
42	Clorhidrato de propranolol	0.2 mg/dL
43	Teofilina	4 mg/dL
44	Urea	500 mg/dL
45	Ácido úrico	24 mg/dL
46	Sal Sódica del Ácido Valproico	60 mg/dL
47	Clorhidrato de verapamilo	0,2 mg/dL
48	Warfarina	1 mg/dL

Reactividad cruzada








Se evaluó la posible reactividad cruzada de las siguientes sustancias con el FREN D-Dimer en tres concentraciones. Las pruebas se realizaron de acuerdo con el protocolo EP7-A2 del CLSI. No hubo reactividad cruzada en la prueba del FREN D-Dimer con fibrinógeno, FDP-X, FDP-D y FDP-E.


Nº.	Sustancia	Concentración
1	Fibrinógeno	1 mg/dL
2	FDP-X	10 µg/dL
3	FDP-D	1 µg/dL
4	FDP-E	10 µg/dL

13. Referencias

- 1) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
- 2) Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 Apr 26;22(9):2049-55
- 3) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- 4) van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, van Es J, Mos IC, ten Cate H, Kamphuisen PW, Hovens MM, Büller HR, Klok FA, Huisman MV. Variable D-Dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1986-92.
- 5) van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, Mos IC, Galipienzo J, Kamphuisen PW, Huisman MV, Klok FA, Büller HR, Bossuyt PM. Wells Rule and D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):253-61.
- 6) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-Dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):572-81.
- 7) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420.

Glosario de Símbolos

	Precaución, advertencia, Consulte los documentos adjuntos
REF	Número de catálogo/Número de referencia
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulte las instrucciones de uso Un indicador de instrucciones electrónicas de uso (eIFU) (dirección de sitio web) podrá acompañar al símbolo cuando se utilice para indicar una instrucción de consulta de un eIFU.
LOT	Número de Lote
	Usar para la fecha DD-MM-YYYY o MM-AAAA
	Fabricante
	Marcado de la CE (Comunidad Europea)
IVD	Dispositivos médicos para diagnósticos <i>in vitro</i>
	Limitación de temperatura
	Contiene suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	No utilizar si el paquete está dañado
Rx Only	Solo con receta médica PRECAUCIÓN: La legislación federal (EE.UU.) restringe la venta de este dispositivo a médicos, o por prescripción facultativa.
US Corporation	Corporación Estadounidense
European Corporation	Sociedad Europea
Patient ID	Identificación del Paciente (ID)
Result	Resultado

 Sample Drop	Gota de Muestra
EC REP	Representante autorizado en la Comunidad Europea
UK Representative	Representante autorizado en el Reino Unido
CH REP	Representante autorizado en Suiza
BRH	Representante autorizado en Brasil

Contenido del Kit



Revisado en 06.2023

FREND D-Dimer

Dosage quantitatif du produit de dégradation de la fibrine

REF FRDD 025

IVD Pour usage diagnostique *in vitro* uniquement.

1. Utilisation prévue

Le FREND D-Dimer est conçu pour la mesure quantitative *in vitro* des produits de dégradation de la fibrine (FbDP, D-Dimer) dans le plasma humain (citrate de sodium) par dosage immunologique par fluorescence. Le FREND D-Dimer est indiqué pour une utilisation en conjonction avec un modèle clinique d'évaluation de la probabilité pré-test pour exclure la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) chez les patients ambulatoires suspectés d'être atteints de TVP ou d'EP. Pour un usage professionnel uniquement

2. Principe du test

Le D-dimère est un produit final de la dégradation de la fibrine résultant de la fibrinolyse de la fibrine réticulée dans les caillots sanguins par la plasmine.^[1] Le D-dimère est constitué de deux fragments D de la protéine de fibrine liés ensemble par des liaisons covalentes entre les chaînes γ et est considéré comme un marqueur de la fibrinolyse des caillots de fibrine.^[2] Des niveaux élevés de D-dimère ne sont pas spécifiques à une maladie en particulier, mais peuvent indiquer la présence d'une coagulation active et d'une fibrinolyse. Il est associé à des troubles de la coagulation sanguine tels que la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire (EP) et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).^[3]

En pratique clinique, un test D-dimère est souvent utilisé pour exclure des pathologies telles que la TVP et l'EP, en particulier chez les patients présentant une probabilité pré-test faible à modérée.^[4, 5] Un test D-dimère négatif, indiquant de faibles niveaux de la protéine, peut exclure la présence d'une coagulation significative, réduisant ainsi le besoin de tests plus invasifs ou plus coûteux comme les études d'imagerie.^[6] Cependant, étant donné que des niveaux élevés de D-dimères peuvent également être observés dans des conditions telles que l'infection, l'inflammation et le cancer, ils sont utilisés en conjonction avec d'autres évaluations cliniques pour guider le diagnostic et le traitement.^[7]

La cartouche de test FREN D-Dimer est un immunoessai rapide à usage unique de type "Sandwich" utilisant des nanoparticules fluorescentes dans un flux microfluidique pour capturer et quantifier les D-dimères totaux dans les échantillons de plasma au citrate de sodium. La goutte de 35 µL d'échantillon de patient est ajoutée à la cartouche FREN D-Dimer, interagissant avec les anticorps D-dimères conjugués à des nanoparticules fluorescentes. Le mélange se déplace par capillarité jusqu'à la zone de détection, où les complexes de nanoparticules fluorescentes sont saisis. Les intensités de fluorescence des complexes sont mesurées et la concentration en D-dimères est calculée par le système FREN D™.

3. Matériel fourni

Qté	Contenu	Numéro de catalogue
25	Cartouche(s) FREN D-Dimer	FRDD 025
30	Pointes de pipette jetables	
1	Puce d'étalonnage FREN D-Dimer	
1	Notice d'emballage FREN D-Dimer	

4. Matériel requis mais non fourni

- Le système FREN D™
- Micro-pipette, ou tout pipetteur, capable de délivrer 35µL.
- Équipement de protection individuelle et conteneurs d'élimination des déchets biologiques

5. Avertissement et précautions

- Les cartouches FREND D-Dimer sont destinées à un usage de diagnostic in vitro uniquement.
- Les cartouches FREND D-Dimer ne doivent être utilisées que sur le système FREND™.
- Les cartouches FREND D-Dimer sont des dispositifs jetables à usage unique. Ne les réutilisez en aucun cas.
- Laissez les cartouches scellées atteindre la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant de les utiliser.
- Les cartouches ne doivent pas être congelées.
- Veillez à ce que l'humidité dans le laboratoire soit comprise entre 10 et 80 % lorsque les tests sont effectués.
- Évitez une forte humidité, la lumière directe du soleil ou la chaleur dans la zone utilisée pour le stockage des cartouches.
- Évitez la contamination croisée entre les échantillons en utilisant une nouvelle pointe de pipette pour chaque nouvel échantillon.
- Des résultats inexacts sont possibles si l'échantillon utilisé est contaminé de quelque manière que ce soit.
- L'utilisation de spécimens contenant de la fibrine coagulée pourrait entraîner des résultats erronés.
- Un chargement excessif ou insuffisant de la cartouche avec l'échantillon peut entraîner des résultats inexacts.
- N'utilisez pas les cartouches au-delà de la date d'expiration indiquée sur le sachet.
- N'utilisez pas la cartouche si le sachet est endommagé ou si le sceau est brisé.
- Effectuez les tests comme indiqué dans la notice d'emballage et le manuel d'utilisation.
- Conservez la cartouche scellée dans le sachet jusqu'au moment de l'utiliser.
- Utilisez la cartouche immédiatement après avoir ouvert le sachet.
- Manipulez les spécimens conformément à la norme OSHA sur les agents pathogènes transmis par le sang.
- Les spécimens humains ne sont pas utilisés dans la préparation de ce produit. Cependant, étant donné que des spécimens humains seront utilisés pour les échantillons et que d'autres produits de contrôle de qualité du laboratoire peuvent être dérivés de matériaux humains, utilisez les précautions universelles lors de la manipulation de tous les spécimens et contrôles. Portez des gants jetables pour manipuler les cartouches et les échantillons.
- Se laver les mains soigneusement et souvent après avoir manipulé des cartouches de réactifs ou des échantillons.

- Ne pas ingérer le paquet de gel de silice qui se trouve dans le sachet de la cartouche.

6. Stockage et stabilité

Tous les produits non ouverts sont stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette lorsqu'ils sont stockés à la température spécifiée. La stabilité du réactif a été démontrée pendant douze mois à compter de la date de fabrication.

La date d'expiration est clairement indiquée sur la boîte du produit et sur les cartouches.

Matériaux	Numéro de catalogue
Stockage à température de réfrigérateur (2 à 8 °C)	
Cartouches FRENDD D-Dimer	FRDD 025
Stockage à température ambiante (18 à 25 °C)	
Pointes de pipette	Aucun

7. Collecte et manipulation des spécimens

Les échantillons de plasma humain (citrate de sodium) peuvent être utilisés avec les cartouches FRENDD D-Dimer.

Suivez les instructions détaillées dans cette Notice d'emballage ainsi que les instructions du fabricant du tube de prélèvement pour le prélèvement et la préparation de l'échantillon (y compris les instructions du fabricant concernant la durée et la vitesse de centrifugation).

Pour le plasma au citrate de sodium, un échantillon de sang veineux est prélevé aseptiquement avec l'additif désigné. Après avoir permis au spécimen de se mélanger suffisamment avec l'anticoagulant à température ambiante, le tube d'échantillon peut être centrifugé pendant 10 minutes à 3 000 tr/min. Les échantillons peuvent être conservés à 2 ~ 8 °C jusqu'à 6 heures avant l'analyse. Si l'analyse doit être effectuée ultérieurement, l'échantillon doit être conservé congelé à -20 °C ou moins pour une utilisation ultérieure. Les cycles répétés de gel-dégel doivent être évités. Avant de procéder à l'analyse, amener lentement les échantillons congelés

à température ambiante (64~77 °F ou 18~25 °C) et mélanger doucement mais complètement avant l'analyse.

Les échantillons peuvent être conservés à 2 – 8 °C jusqu'à 6 heures avant l'analyse. Si l'analyse doit être effectuée ultérieurement, l'échantillon doit être conservé congelé à -20 °C ou moins pour une utilisation ultérieure. Les cycles répétés de gel-dégel doivent être évités. Avant de procéder à l'analyse, amener lentement les échantillons congelés à température ambiante (64~77 °F ou 18~25 °C) et mélanger doucement mais complètement avant l'analyse.

Pour des résultats optimaux, évitez les échantillons grossièrement hémolysés, lipémiques ou troubles. Les échantillons doivent être exempts de fibrine agrégée, de globules rouges ou d'autres particules. Lors du pipetage dans l'orifice d'échantillonnage de la cartouche FREND D-Dimer, assurez-vous d'éviter les bulles dans l'échantillon. Les bulles peuvent restreindre le flux et entraîner un résultat de test incomplet ou erroné.

8. Procédure

Étalonnage

Il n'est pas nécessaire que l'étalonnage soit effectuée par l'utilisateur final. Toutes les statistiques et informations relatives à l'étalonnage ont été enregistrées électroniquement sur la puce d'étalonnage FREND D-Dimer incluse dans chaque boîte de cartouche FREND D-Dimer. La puce d'étalonnage FREND D-Dimer est spécifique à chaque lot de cartouches FREND D-Dimer. Exécutez toujours des échantillons de contrôle de qualité externe pour vérifier que les résultats du D-dimères obtenus sur le système FREND™ répondent aux critères de laboratoire pour l'acceptabilité pour chaque lot de cartouches FREND D-Dimer.

Installation de la puce d'étalonnage

Veillez vous référer au manuel d'utilisation du système FREND™ pour des instructions plus détaillées relatives à l'installation de la puce d'étalonnage. Les instructions abrégées sont les suivantes :

- 1) Insérez le cordon électrique du système FREND™ dans une prise de courant appropriée.
- 2) Insérez la puce d'étalonnage dans la fente prévue à cet effet à l'arrière du système en suivant les flèches.
- 3) Appuyez sur le bouton « **Setup** » sur l'écran « **Main** ».

- 4) Appuyez sur le bouton « **Code chip** » sur l'écran « **Setup** ».
- 5) Les informations intégrées à la puce d'étalonnage FREND D-Dimer sont automatiquement enregistrées sur le système FREND™.
- 6) Une fois l'installation de la puce d'étalonnage terminée, appuyez sur le bouton « **OK** » pour accéder à l'écran « **Setup** ».
- 7) Appuyez sur le bouton « **Item** » dans l'écran « **Setup** ».
- 8) Vérifiez le numéro de lot de la cartouche FREND D-Dimer et la date d'installation de la puce d'étalonnage.
- 9) Appuyez sur le bouton « **Home** » pour accéder à l'écran « **Main** » et commencer à analyser le contrôle de qualité externe et les échantillons de patients.

Contrôle de qualité

1. Cartouches CQ du système FREND™

La cartouche CQ FREND contient plusieurs contrôles pour vérifier l'optique du système. En testant avec la cartouche CQ, les composants analytiques du système ; (1) la puissance du laser, (2) l'alignement et (3) l'intégrité mécanique sont confirmés.

Pour chaque jour de tests sur les patients, réalisez des tests avec la cartouche CQ. Consultez la section sur les procédures de contrôle de qualité dans le Manuel d'Utilisateur du système FREND™. En bref, effectuez des tests de cartouche CQ dans les conditions suivantes :

- 1) Lors de la configuration initiale du système
- 2) Chaque jour de tests sur les patients,
- 3) Lorsque le système a été transporté ou déplacé,
- 4) Chaque fois qu'il y a une incertitude sur la performance du système,
- 5) Chaque fois que cela est requis par les exigences de contrôle de qualité de votre laboratoire.

2. Contrôles procéduraux internes

La cartouche de test FREND D-Dimer contient des fonctionnalités de contrôle intégrées. Le signal de fluorescence dans la zone de référence de chaque cartouche indique : (1) qu'un volume d'échantillon suffisant est ajouté, (2) qu'un flux approprié est obtenu, et (3) que l'anticorps est réactif. Si ce signal de la zone de référence est manquant ou inférieur au seuil, le système FREND™ le considère comme un test incorrect ou échoué, et produit un message d'erreur au lieu d'un résultat de test. De plus, à chaque utilisation de cartouche, le système surveille, en partie, (1) le flux de l'échantillon, (2) la vitesse de flux de l'échantillon, (3) la durée de vie des composants de la cartouche, (4) le fonctionnement du scanner de code-barres interne, et (5) le fonctionnement des composants mécaniques du scanner.

3. Tests de contrôle de qualité externe

Des contrôles commercialement disponibles provenant de divers fabricants sont disponibles, contenant les D-dimères comme analyte mesuré. Il est recommandé qu'un minimum de deux (2) niveaux de contrôles soit effectué au moins une fois par mois ou une fois pour chaque nouveau lot, la première échéance étant retenue. Cependant, les contrôles doivent être effectués selon les exigences locales de chaque laboratoire. Chaque laboratoire devrait établir ses propres critères en fonction des paramètres suivants.

- 1) Chaque nouveau lot,
- 2) Chaque nouvel envoi (même s'il s'agit du même lot que celui reçu précédemment),
- 3) Chaque nouvel opérateur (une personne qui n'a pas effectué les tests depuis au moins deux semaines),
- 4) Tous les mois, pour vérifier en permanence les conditions de stockage,
- 5) Chaque fois que des problèmes (de stockage, d'opérateur ou autres) sont identifiés,
- 6) Ou à d'autres moments, comme l'exigent les procédures de CQ standard de votre laboratoire.

La politique de chaque laboratoire dictera exactement quels matériaux de contrôle et quels numéros de lot doivent être analysés, la fréquence à laquelle les contrôles doivent être testés, les critères d'acceptation des résultats et les mesures correctives à prendre si les résultats ne répondent pas aux critères du laboratoire. Si les valeurs d'un échantillon de contrôle de qualité externe se situent hors de la plage acceptable, il sera nécessaire d'examiner le problème avant de communiquer les résultats du patient afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un dysfonctionnement de l'instrument ou du logiciel. Ne pas analyser les échantillons de patients sur le système FRENDS[™] en utilisant FRENDS D-Dimer si les résultats du contrôle de qualité ne se situent pas dans les fourchettes acceptables. Chaque laboratoire fonctionne selon un ensemble différent de réglementations. Chaque laboratoire doit suivre les procédures normalisées acceptables pour les organismes de réglementation dont il relève.

Traitement des échantillons

1. Préparation

Retirer du réfrigérateur un nombre suffisant de cartouches FRENDS D-Dimer pour tester le nombre d'échantillons de patients. Laissez les tubes et les sachets scellés contenant les cartouches atteindre la température ambiante

pendant 15 à 30 minutes avant le début de la séquence de test.

Si vous utilisez des échantillons de patients réfrigérés, sortez-les du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante (64–77°F ou 18–25°C) avant de les tester. Si des échantillons congelés sont utilisés, assurez-vous qu'ils sont sortis du congélateur, décongelés naturellement et mélangés doucement mais complètement avant le test. Les tests ne doivent pas commencer sur ces échantillons congelés avant qu'ils n'aient atteint la température ambiante.

Il n'y a pas d'autres réactifs ou préparations d'échantillons nécessaires.

2. Procédure de test

- 1) Préparer les cartouches FREN D-Dimer et l'échantillon à température ambiante.
- 2) Enregistrez l'identifiant de l'échantillon sur la cartouche dans la zone prévue à cet effet.
- 3) Déposez l'échantillon (35 µL) dans l'entrée de l'échantillon sur la cartouche à l'aide d'une micro-pipette calibrée avec une nouvelle pointe de pipette.
- 4) Appuyez sur le bouton « **Test** » de l'écran « **Main** » du système FRENTM.
- 5) L'écran du système FRENTM passe automatiquement à l'écran d'identification du patient. Si l'écran du patient s'affiche, appuyez sur le bouton « **Patient** » pour passer à l'écran d'identification du patient.
- 6) Saisissez l'identifiant du patient et appuyez sur le bouton « **Enter** » pour commencer le test.
- 7) Insérez la cartouche dans la fente de la cartouche en utilisant les flèches de la cartouche comme guide.
*⚠ **Attention** : Veuillez vérifier le sens de la cartouche avant de l'insérer et assurez-vous que l'insertion est achevée. Il est recommandé d'insérer la cartouche après le chargement de l'échantillon après 30 secondes et en moins de 5 minutes pour obtenir un résultat optimal du test.*
- 8) Lorsque la réaction dans les cartouches est terminée, le système FRENTM commence automatiquement le processus de lecture.
- 9) Lorsque les mesures sont terminées, la cartouche est automatiquement expulsée et les résultats sont affichés.

*⚠ **Attention** : Ne débranchez pas le cordon d'alimentation et ne mettez pas le système FRENTM hors tension lorsqu'une cartouche se trouve dans la chambre de lecture. Cela peut provoquer une erreur système.*

- 10) Si le système FRENDSM est connecté à l'imprimante en option, appuyez sur le bouton « **Print** » et les résultats seront édités sur le papier de l'imprimante.
- 11) Pour des instructions plus détaillées, veuillez vous reporter au « Manuel de l'utilisateur du système FRENDSM ».

9. Procédures de Dilution d'Échantillons

Les échantillons ne peuvent pas être dilués pour les déterminations des D-dimères.

Les échantillons portant la mention « >10 000 ng/ml (FEU) » doivent être signalés comme tels.

10. Calcul des résultats

Le FRENDSM System effectue automatiquement toutes les opérations de manipulation de l'échantillon et de réactif à l'intérieur de la cartouche, une fois que l'échantillon a été ajouté dans l'entrée d'échantillon de la cartouche et que la cartouche a été placée dans le FRENDSM System. Le taux de fluorescence produit par la réaction est lu à divers intervalles pendant le processus d'analyse, les lectures de blanc sont soustraites après quoi le taux net est automatiquement converti en concentration de D-dimère en ng/mL (FEU) basé sur les informations stockées sur la puce d'étalonnage FRENDSM D-Dimer. Le résultat est ensuite affiché à l'écran et peut être envoyé à l'imprimante optionnelle. Il est également stocké en mémoire sur le système FRENDSM.

Affichages à l'écran pour différents scénarios de concentration

Résultat affiché	Description
	Concentration de D-Dimère Moins de 50,00 ng/mL (FEU)
	Concentration de D-Dimère Pas moins de 50,00 ng/mL (FEU) et pas plus de 10 000,00 ng/mL (FEU)
	Concentration de D-Dimère Supérieur à 10 000,00 ng/mL (FEU)

11. Limites de la procédure

Lorsqu'ils sont utilisés à des fins de diagnostic, les résultats obtenus par ce test doivent être utilisés conjointement avec d'autres données (par exemple, les symptômes, les résultats d'autres tests, les impressions cliniques, les antécédents médicaux, le traitement, etc.)

Le système FRENDA™, associé à une cartouche FRENDA D-Dimer, est programmé pour signaler 10 000 ng/mL (FEU), soit la plus forte concentration de D-dimère mesurable sans dilution. La concentration mesurable la plus basse est de 50 ng/mL (FEU) - la limite de quantification du test. Si le résultat est inférieur à l'intervalle le plus bas pouvant être rapporté, il doit être rapporté comme tel < 50 ng/ml (FEU).

12. Caractéristiques de performance

Dans la série (Répétabilité)

La directive EP5-A2 de l'Institut des Normes Cliniques et de Laboratoire (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) a été utilisée pour les études de précision sur les FREN D-Dimer. Il a été testé deux fois par jour de manière répétée pendant vingt jours dans un lot de chaque échantillon. Les résultats du test de répétabilité de FREN D-Dimer ont été conformes aux critères d'acceptation.

Échantillon standard	Conc. (ng/mL)	Répétabilité		Entre les séries		Entre les jours		Intra-laboratoire	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
Faible	500,00	41,923	8,4	4,861	1,0	6,532	1,3	42,707	8,6
Moy.	2 000,00	145,388	7,1	70,590	3,4	18,011	0,9	162,619	7,9
Haute	4 000,00	313,297	7,9	155,689	3,9	82,391	2,1	359,420	9,1

Entre les séries (Reproductibilité)

Les résultats ont répondu aux critères d'acceptation dans le test de reproductibilité de FREN D-Dimer.

1) Entre-lots (Variabilité entre lots)

Échantillon standard	Conc. (ng/mL)	177901	177902	177903	Moyenne totale	SD	CV (%)
		Moyenne	Moyenne	Moyenne			
Faible	500,00	505,04	519,70	508,93	511,22	40,648	8,0
Moy.	2 000,00	2 064,91	2 034,03	1 971,70	2 023,55	170,811	8,4
Haute	4 000,00	4 095,72	3 938,44	3 996,27	4 010,14	315,437	7,9

2) Entre-opérateurs

Échantillon standard	Conc. (ng/mL)	Testeur 1	Testeur 2	Testeur 3	Moyenne totale	SD	CV (%)
		Moyenne	Moyenne	Moyenne			
Faible	500,00	481,84	472,66	551,69	502,06	42,154	8,4
Moy.	2 000,00	2 073,64	2 036,61	1 874,11	1 994,79	242,959	12,2
Haute	4 000,00	4 179,33	4 091,91	3 832,99	4 034,74	395,653	9,8

3) Entre-sites

Échantillon standard	Conc. (ng/mL)	Site A	Site B	Site C	Moyenne totale	SD	CV (%)
		Moyenne	Moyenne	Moyenne			
Faible	500,00	489,49	505,38	515,99	503,62	40,68	8,1
Moy.	2 000,00	1 969,47	2 050,00	1 980,09	1 999,85	164,076	8,2
Haute	4 000,00	3 989,37	4 071,35	3 984,20	4 014,97	402,768	10,0

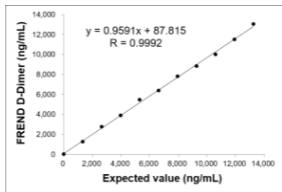
Précision

La précision a été obtenue en utilisant trois concentrations d'échantillons standards de D-dimère. Les résultats ont été mesurés selon les critères (85% ≤ Récupération ≤ 115%).

Linéarité

La plage de linéarité dans le sérum a été établie à l'aide du document EP6-A du CLSI. La linéarité du test FREN D-Dimer a été établie dans la plage de 50,00 ng/mL ~ 10 000,00 ng/mL. L'étude de linéarité de la dilution a été réalisée en diluant un échantillon de D-Dimère à forte concentration avec un sérum appauvri en D-Dimères. Les résultats sont résumés dans le graphique ci-dessous, mais peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

Linéarité de FREN D-Dimer

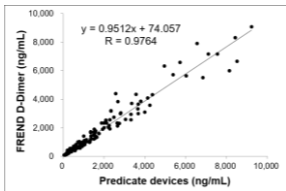


La plage de mesure analytique du FREN D-Dimer est comprise entre 50,00 ng/mL et 10 000,00 ng/mL.

Comparaison des méthodes

Le FREN D-Dimer a été comparé au dispositif prédictif en utilisant les directives décrites dans le document EP09-A2-IR du CLSI. Les échantillons (n=194) ont été mesurés en double sur les deux systèmes. L'analyse de régression linéaire a montré un coefficient de corrélation (r) de $\geq 0,9764$.

Pente	Coefficient de corrélation (r)
0,9512	0,9764



Sensibilité

La limite de blanc (LoB) et la limite de détection (LoD) ont été déterminées à l'aide des directives figurant dans le document EP17-A du CLSI. La limite de blanc a été déterminée en utilisant 20 mesures répétées de cinq échantillons de patients vierges ($<45,00$ ng/mL). La limite de détection (LoD) a été déterminée à l'aide de 20 mesures répétées de cinq échantillons de patients de faible niveau.

LoB	LoD	LoQ
38.20 ng/mL	48.67 ng/mL	48.67 ng/mL

Interférence

L'étude d'interférence a été réalisée conformément aux recommandations du protocole CLSI EP7-A2 en utilisant trois concentrations de D-dimère. Aucune interférence des substances ci-dessous n'a été constatée.

N°	Substance	Concentration
1	Hémoglobine	500 mg/dL
2	Triglycérade	3 g/dL
3	Bilirubine	20 mg/dL
4	Facteur rhumatoïde	400 UI/mL
5	Albumine humaine	60 mg/ml
6	Acétaminophène	20 mg/dL
7	Acide acétylsalicylique	65 mg/dL
8	Allopurinol	4 mg/dL
9	Sulfate d'amikacine	10,4 mg/dL
10	Ampicilline-Na	5 mg/dL
11	Acide ascorbique	6 mg/dL
12	Aténolol	1 mg/dL
13	Caféine	6 mg/dL
14	Captopril	0,5 mg/dL
15	Carbamazépine	3 mg/dL
16	Chloramphénicol	5 mg/dL
17	Chlorhydrate de chlorpromazine	0,2 mg/dL
18	Cimétidine	2 mg/dL
19	Cinnarizine	3 mg/dL
20	Créatinine	30 mg/dL
21	Cyclosporine	0,4 mg/dL
22	Dextrane 75	2 500 mg/dL
23	Digoxine	0,0006 mg/dL
24	Chlorhydrate de méthyl dopa D-L	1,8 mg/dL
25	Chlorhydrate de dopamine	0,1 mg/dL
26	Érythromycine	6 mg/dL
27	Éthanol	400 mg/dL
28	Éthosuximide	25 mg/dL
29	Furosémide	6 mg/dL
30	Sulfate de gentamicine	1 mg/dL
31	Sel de lithium d'héparine	300 U/dL
32	Sel de sodium d'héparine	300 U/dL
33	Ibuprofène	50 mg/dL
34	Lidocaïne	1,2 mg/dL

35	Chlorure de lithium	14 mg/dL
36	Lévothyroxine	0,06 mg/dL
37	Nicotine	0,1 mg/dL
38	Nifédipine	0,04 mg/dL
39	Sel de sodium de pénicilline G	2 500 U/dL
40	Phénytoïne	5 mg/dL
41	Primidine	4 mg/dL
42	Chlorhydrate de propranolol	0,2 mg/dL
43	Théophylline	4 mg/dL
44	Urée	500 mg/dL
45	Acide urique	24 mg/dL
46	Sel de sodium de l'acide valproïque	60 mg/dL
47	Chlorhydrate de vérapamil	0,2 mg/dL
48	Warfarine	1 mg/dL

Réactivité croisée











Les substances suivantes ont été évaluées pour leur réactivité croisée potentielle avec le FREN D-Dimer à trois concentrations. Les tests ont été effectués conformément au protocole EP7-A2 du CLSI. Le test de FREN D-Dimer n'a révélé aucune réactivité croisée avec le fibrinogène, le FDP-X, le FDP-D et le FDP-E.

N°	Substance	Concentration
1	Fibrinogène	1 mg/dL
2	FDP-X	10 µg/dL
3	FDP-D	1 µg/dL
4	FDP-E	10 µg/dL

13. Références

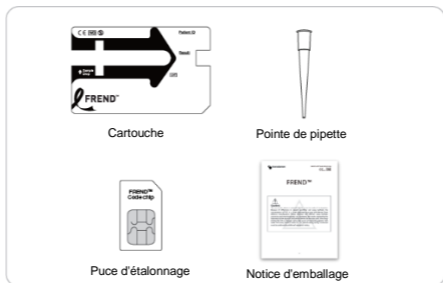
- 1) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
- 2) Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 Apr 26;22(9):2049-55
- 3) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- 4) van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, van Es J, Mos IC, ten Cate H, Kamphuisen PW, Hovens MM, Büller HR, Klok FA, Huisman MV. Variable D-Dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1986-92.
- 5) van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, Mos IC, Galipienzo J, Kamphuisen PW, Huisman MV, Klok FA, Büller HR, Bossuyt PM. Wells Rule and D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):253-61.
- 6) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-Dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):572-81.
- 7) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420.

Glossaire des symboles

	Attention, avertissement, Consultez les documents d'accompagnement
REF	Numéro de catalogue/Numéro de référence
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulter les instructions d'utilisation Un indicateur d'instructions d'utilisation électronique (eIFU) - (adresse du site web) peut accompagner le symbole lorsqu'il est utilisé pour indiquer une instruction de consulter un eIFU.
LOT	Numéro de lot
	Date limite d'utilisation AAAA-MM-JJ ou AAAA-MM
	Fabricant
	Marquage CE
IVD	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Limite de température
	Contient suffisamment pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
Rx Only	Uniquement sur ordonnance ATTENTION : La loi fédérale (américaine) restreint la vente de ce dispositif par un médecin ou sur ordonnance d'un médecin.
US Corporation	Société américaine
European Corporation	Société Européenne
Patient ID	Identification du patient
Result	Résultat
 Sample Drop	Goutte d'échantillon

EC REP	Représentant autorisé dans la Communauté européenne
UK Representative	Représentant autorisé au Royaume-Uni
CH REP	Représentant autorisé en Suisse
BRH	Représentant autorisé au Brésil

Contenu du kit



Révisé en juin 2023

FREND D-Dimer

Ensaio Quantitativo para Produto de Degradação da Fibrina

REF FRDD 025

IVD Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*

1. Uso pretendido

O FREND D-Dimer é projetado para medição quantitativa *in vitro* de produtos de degradação da fibrina (FbDP, D-Dimer) em plasma humano (citrato de sódio) por imunensaio de fluorescência. O FREND D-Dimer é indicado para uso em conjunto com um modelo de avaliação de probabilidade pré-teste clínico para excluir trombose venosa profunda (TVP) e doença de embolia pulmonar (EP) em pacientes ambulatoriais suspeitos de TVP ou EP. Apenas para uso profissional.

2. Princípio do ensaio

O D-dímero é um produto final da degradação da fibrina resultante da fibrinólise da fibrina entrelaçada nos coágulos sanguíneos pela plasmina.^[1] O D-dímero consiste em dois fragmentos D da proteína fibrina, ligados entre si por ligações covalentes entre as cadeias γ , sendo considerado um marcador de fibrinólise de coágulos de fibrina.^[2] Níveis elevados de D-dímero não são específicos de nenhuma doença em particular, mas podem indicar a presença de coagulação ativa e fibrinólise. Está associado a condições de coagulação sanguínea anormal, como trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP) e coagulação intravascular disseminada (CID).^[3]

Na prática clínica, o teste de D-dímero é frequentemente utilizado para excluir condições como TVP e EP, especialmente em pacientes com baixa a moderada probabilidade pré-teste.^[4, 5] Um teste de D-dímero negativo, indicando baixos níveis da proteína, pode excluir a presença de coagulação significativa, reduzindo a necessidade de exames mais invasivos ou caros, como estudos de imagem.^[6] No entanto, como níveis elevados de D-dímero também podem ser observados em condições como infecção, inflamação e cancro, o teste é utilizado em conjunto com outras avaliações clínicas para orientar o diagnóstico e o tratamento.^[7]

O cartucho de teste FRENDD-Dimer é um imunoenensaio "Sandwich" de uso único e rápido que utiliza nanopartículas fluorescentes em fluxo microfluídico para capturar e quantificar o D-Dimer total em amostras de plasma com citrato de sódio. Uma gota de 35 µL da amostra do paciente é adicionada ao cartucho FRENDD-Dimer, interagindo com nanopartículas fluorescentes conjugadas com anticorpos D-Dimer. A mistura move-se por ação capilar até a região de detecção, onde os complexos de nanopartículas fluorescentes são capturados. As intensidades de fluorescência dos complexos são medidas e a concentração de D-Dimer é calculada pelo Sistema FRENDD™.

3. Material fornecido

Quant.	Conteúdo	Número de catálogo
25	Cartucho(s) FRENDD-Dimer	FRDD 025
30	Ponta(s) de pipeta descartável(eis)	
1	Chip de Código FRENDD-Dimer	
1	Inserção de Embalagem FRENDD-Dimer	

4. Materiais necessários mas não fornecidos

- O Sistema FRENDD™
- Micro-pipeta ou qualquer pipetador capaz de entregar 35µL.
- Equipamentos de proteção individual e recipientes para descarte de resíduos com risco biológico

5. Advertências e precauções

- Os cartuchos de FREND D-Dimer destinam-se apenas ao diagnóstico *in vitro*.
- Os cartuchos FREND D-Dimer devem ser usados apenas no Sistema FREND™.
- Os cartuchos FREND D-Dimer são dispositivos descartáveis de uso único. Não os reutilize em hipótese alguma.
- Deixe os cartuchos atingirem a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de usar.
- Os cartuchos não devem ser congelados.
- Certifique-se de que a humidade no laboratório esteja na faixa de 10 a 80% quando os testes forem executados.
- Evite alta humidade, luz solar direta ou calor na área usada para armazenamento de cartuchos.
- Evite a contaminação cruzada entre as amostras usando uma nova ponta de pipeta para cada nova amostra.
- Resultados imprecisos são possíveis se a amostra usada estiver contaminada de alguma forma.
- O uso de amostras contendo fibrina coagulada pode resultar em resultados erróneos.
- O carregamento excessivo ou insuficiente do cartucho com a amostra pode resultar em resultados imprecisos.
- Não use os cartuchos após a data de validade na bolsa.
- Não use o cartucho se a bolsa estiver danificada ou se a vedação estiver quebrada.
- Realize os testes conforme especificado na Folha de Inserção do Pacote e no Manual do Usuário.
- Mantenha o cartucho selado na bolsa até estar pronto para uso.
- Use o cartucho imediatamente após abrir a bolsa.
- Manuseie as amostras de acordo com o padrão OSHA sobre patógenos transmitidos pelo sangue.
- Espécimes humanos não são usados na preparação deste produto, no entanto, uma vez que os espécimes humanos serão usados para amostras e outros produtos de controlo de qualidade no laboratório podem ser derivados de materiais humanos, use as Precauções Universais ao manusear todos os espécimes e controlos. Use luvas descartáveis ao manusear os cartuchos e as amostras.
- Lave bem as mãos e frequentemente após manusear os cartuchos de reagentes ou amostras.
- Não ingira a embalagem de sílica gel encontrada na bolsa do cartucho.

6. Armazenamento e estabilidade

Todos os materiais fechados são estáveis até à data de validade no rótulo quando armazenados à temperatura especificada. A estabilidade dos reagentes foi demonstrada durante doze meses a contar da data de fabricação.

A data de validade está claramente indicada na caixa do produto e nos cartuchos.

Materiais	Número de catálogo
Armazenamento a temperatura de geladeira (2-8 °C)	
Cartuchos FREND D-Dimer	FRDD 025
Armazenamento à temperatura ambiente (18-25 °C)	
Ponteiras de pipeta	Nenhum

7. Coleta e manuseio de amostras

Amostras de plasma humano (citrato de sódio) são adequadas para uso com cartuchos FREND D-Dimer.

Siga as instruções detalhadas neste folheto informativo, bem como as instruções do fabricante do tubo de colheita de amostras para a colheita e preparação de amostras (incluindo as instruções do fabricante relativamente ao tempo e velocidade de centrifugação).

Para plasma com citrato de sódio, uma amostra de sangue venoso é coletada de forma asséptica com o aditivo designado. Depois de permitir que o espécime se misture suficientemente com o anticoagulante à temperatura ambiente, o tubo de amostra pode ser centrifugado durante 10 minutos a 3.000 rpm. A amostra podem ser armazenada a 2-8 °C por até 6 horas antes da análise. Se a análise for programada para ser feita em algum momento posterior, a amostra deve ser armazenada congelada a -20 °C ou abaixo para uso futuro. Ciclos repetidos de congelamento e descongelamento devem ser evitados. Antes do ensaio, traga lentamente as amostras congeladas à temperatura ambiente (64-77 °F ou 18-25 °C) e misture-as suavemente, mas de forma completa, antes do teste.

A amostra podem ser armazenada a 2-8 °C por até 6 horas antes da análise. Se a análise for programada para ser feita em algum momento posterior, a amostra deve ser armazenada congelada a -20 °C ou abaixo para uso futuro. Ciclos repetidos de congelamento e descongelamento devem ser evitados. Antes do ensaio, traga lentamente as amostras congeladas à temperatura ambiente (64~77 °F ou 18~25 °C) e misture-as suavemente, mas de forma completa, antes do teste.

Para obter os melhores resultados, evite amostras muito hemolíticas, lipêmicas ou turvas. As amostras devem estar livres de fibrina agregada, glóbulos vermelhos ou outras partículas. Ao pipetar para a entrada de amostra do cartucho FREND D-Dimer, certifique-se de evitar bolhas na amostra. As bolhas podem restringir o fluxo e resultar num resultado de teste incompleto ou errôneo.

8. Procedimento

Calibração

Não há necessidade de calibração a ser realizada pelo usuário final. Todas as estatísticas e informações de calibração estão armazenadas eletronicamente no chip de código FREND D-Dimer incluído em cada caixa de cartuchos FREND D-Dimer. O chip de código FREND D-Dimer é específico para cada lote de cartuchos FREND D-Dimer. Execute sempre amostras de controle de qualidade externo para verificar se os resultados de D-Dimer obtidos no Sistema FREND™ atendem aos critérios laboratoriais de aceitabilidade para cada lote de cartuchos FREND D-Dimer.

Instalação do chip de código

Por favor, consulte o manual do utilizador do sistema FREND™ para obter instruções mais pormenorizadas relativas à instalação do chip de código. As instruções abreviadas são as seguintes:

- 1) Insira o cabo elétrico do FREND™ System em uma tomada apropriada.
- 2) Insira o chip de código na ranhura do chip de código na parte traseira do sistema seguindo as setas.
- 3) Pressione o botão 'Configuração' no ecrã 'Principal'.
- 4) Pressione o botão 'Chip de código' no ecrã 'Configuração'.
- 5) A informação incorporada no chip de código do FREND D-Dimer é automaticamente guardada no FREND™ System.

- 6) Quando a instalação do Chip de código estiver concluída, pressione o botão 'OK' para ir para o ecrã 'Configuração'.
- 7) Pressione o botão 'Item' no ecrã 'Configuração'.
- 8) Verifique o número de lote do cartucho do FREND D-Dimer e a data de instalação do chip de código.
- 9) Pressione o botão 'Início' para ir para o ecrã 'Principal' para começar a executar o controlo de qualidade externo e as amostras do paciente.

Controlo de qualidade

Cartuchos de controlo de qualidade do sistema FREND™

O cartucho QC FREND contém múltiplos controlos para verificar a óptica do sistema. Ao testar com o cartucho QC, os componentes analíticos do sistema; (1) potência do laser, (2) alinhamento e (3) integridade mecânica são confirmados.

Para cada dia de teste do paciente, execute o teste do cartucho de CQ (controlo de qualidade). Consulte a secção de Procedimentos de Controlo de Qualidade no Manual do Usuário do FREND™ System. Em resumo, execute o teste de cartucho de CQ para as seguintes condições:

- 1) Após a configuração inicial do sistema
- 2) Cada dia de teste do paciente,
- 3) Quando o sistema tiver sido transportado ou movimentado
- 4) Sempre que houver incerteza quanto ao desempenho do sistema,
- 5) Sempre que exigido pelos requisitos de controlo de qualidade do seu laboratório.

2. Controlos processuais internos

O cartucho de teste de FREND D-Dimer contém funcionalidades de controlo integradas. O sinal de fluorescência na zona de referência de cada cartucho mostra: (1) que é adicionado um volume de amostra suficiente, (2) que é obtido um fluxo adequado e (3) que o anticorpo é reactivo. Se este sinal da Zona de Referência estiver ausente ou for inferior ao limiar, o sistema FREND™ o considerará como um teste incorreto ou com falha e produzirá uma mensagem de erro em vez de um resultado de teste. Além disso, com cada cartucho executado, o sistema monitoriza, em parte, (1) o fluxo de amostra, (2) a velocidade do fluxo de amostra, (3) o prazo de validade dos componentes do cartucho, (4) a função do leitor de código de barras interno, e (5) a função dos componentes mecânicos do scanner.

3. Testes de controlo de qualidade externos

Existem controlos disponíveis comercialmente de vários fabricantes que contêm D-Dimer como um analito medido. Recomenda-se que dois (2) níveis de controlos sejam executados pelo menos uma vez por mês ou uma vez para cada novo lote, o que ocorrer primeiro. No entanto, os controlos devem ser efectuados de acordo com os requisitos locais aplicáveis a cada laboratório. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios critérios com base nos seguintes parâmetros.

- 1) Cada novo lote,
- 2) Cada nova remessa (mesmo que do mesmo lote recebido anteriormente),
- 3) Cada novo operador (um indivíduo que não realiza os testes há pelo menos duas semanas),
Mensalmente, como verificação contínua das condições de armazenamento,
- 4) Sempre que forem identificados problemas (armazenamento, operador ou outros) ,
- 5) Ou outras vezes, conforme exigido pelos procedimentos padrão de CQ do seu laboratório.

A política individual do laboratório ditará exatamente quais materiais de controlo e números de lote devem ser executados, a frequência com que os controlos devem ser testados, os critérios para a aceitação dos resultados e a ação corretiva necessária a ser tomada se os resultados não atenderem aos critérios do laboratório. Se algum valor de amostra de controlo de qualidade externo estiver fora do intervalo aceitável, será necessário investigar o problema antes de relatar os resultados do paciente para garantir que não haja mau funcionamento de um instrumento ou software. Não analise amostras de pacientes no Sistema FRENDDTM usando FRENDD D-Dimer se os resultados de controle de qualidade não estiverem dentro dos intervalos aceitáveis. Cada laboratório opera sob um conjunto diferente de regulamentos. Todo laboratório deve seguir os procedimentos padronizados aceitáveis pelas agências reguladoras perante as quais o laboratório é responsável.

Processamento de amostras

1. Preparação

Retire do frigorífico cartuchos FREND D-Dimer suficientes para testar o número de amostras de pacientes. Deixe que os tubos e as bolsas seladas que contêm os cartuchos atinjam a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes do início da sequência de teste.

Se estiver usando amostras de pacientes refrigeradas, remova-as do frigorífico e deixe-as atingir a temperatura ambiente (64~77°F o 18~25°C) antes dos testes. Se amostras congeladas forem utilizadas, certifique-se de que elas sejam removidas do congelador, descongeladas naturalmente e depois misturadas delicadamente, mas minuciosamente, antes do teste. Os testes não deve começar nessas amostras previamente congeladas até que tenham atingido a temperatura ambiente.

Não são necessários outros reagentes ou preparações de amostras.

Procedimento de ensaio

- 1) Prepare os cartuchos FREND D-Dimer e a amostra à temperatura ambiente.
- 2) Registe a identificação da amostra no cartucho na área designada.
- 3) Coloque a amostra (35 µL) na entrada de amostra do cartucho usando uma micro-pipeta calibrada com uma ponta de pipeta nova.
- 4) Pressione o botão **Testar** no ecrã **Principal** do FREND™ System.
- 5) O ecrã do Sistema FREND™ muda automaticamente para o ecrã de ID do Paciente. Se a tela do paciente estiver exibida, pressione o botão **Paciente** para prosseguir para a tela de ID do paciente.
- 6) Digite o ID do paciente e pressione o botão **Enter** para iniciar o teste.
- 7) Insira o cartucho na ranhura do cartucho usando as setas do cartucho como guia.

⚠ Cuidado: *Verifique por favor o sentido do cartucho antes da inserção e assegure-se de que a inserção esteja completa. Recomenda-se inserir o cartucho após o carregamento da amostra depois de decorridos 30 segundos e em menos de 5 minutos para obter o resultado ótimo do teste.*

- 8) Quando a reação no cartucho for concluída, o FREND™ System iniciará automaticamente o processo de leitura.
- 9) Quando as medições estiverem concluídas, o cartucho será automaticamente expelido e os resultados exibidos.

⚠ Cuidado: *Não desligue o cabo de alimentação nem desligue a alimentação do sistema FREND™ enquanto um cartucho estiver na câmara de leitura. Isso pode causar um erro no sistema.*

- 10) Se o Sistema FRENDS™ estiver conectado à impressora opcional, pressione o botão 'Imprimir' e os resultados serão impressos no papel da impressora.
- 11) Para obter instruções mais detalhadas, consulte o Manual do usuário do FRENDS™ System.

9. Procedimentos de diluição de amostras

As amostras não podem ser diluídas para as determinações D-Dimer. Amostras que apresentem ">10,000ng/mL (FEU)" devem ser reportadas como tal.

10. Cálculo dos resultados

O FRENDS™ System executa todas as operações de manuseio de amostras e reagentes automaticamente dentro do cartucho, uma vez que a amostra tenha sido carregada na entrada de amostra do cartucho e o cartucho colocado no FRENDS™ System. A taxa de fluorescência produzida pela reação é lida em vários intervalos durante o processo de análise, a leitura em branco é subtraída e, em seguida, a taxa líquida é automaticamente convertida para a concentração de D-Dimer em ng/mL (FEU) com base nas informações armazenadas no chip de código FRENDS D-Dimer. Este resultado é exibido no ecrã e pode ser enviado para a impressora opcional. Também é armazenado na memória do FRENDS™ System.

Tela exibida para vários cenários de concentração

Resultado exibido	Descrição
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: 'Lab: 1000 - 10/10/10 10:10:10', 'Patient ID: 10000000', 'Date: 10/10/10', 'Lab ID: 10000000', 'Test: D-Dimer', 'Test Result: 40.00 ng/mL', and 'Normal Range: < 50.00 ng/mL'.</p>	<p>Concentração de D-Dimer Inferior a 50,00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: 'Lab: 1000 - 10/10/10 10:10:10', 'Patient ID: 10000000', 'Date: 10/10/10', 'Lab ID: 10000000', 'Test: D-Dimer', 'Test Result: 1000.00 ng/mL', and 'Normal Range: < 10.000,00 ng/mL'.</p>	<p>Concentração de D-Dimer Não inferior a 50,00 ng/mL (FEU) e não superior a 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>
 <p>The screenshot shows a green interface with a white box containing the following text: 'Lab: 1000 - 10/10/10 10:10:10', 'Patient ID: 10000000', 'Date: 10/10/10', 'Lab ID: 10000000', 'Test: D-Dimer', 'Test Result: 10000.00 ng/mL', and 'Normal Range: < 10.000,00 ng/mL'.</p>	<p>Concentração de D-Dimer Superior a 10.000,00 ng/mL (FEU)</p>

11. Limitações do procedimento

Quando usados para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser usados em conjunto com outros dados (por exemplo, sintomas, resultados de outros testes, impressões clínicas, histórico médico, terapia, etc.).

O Sistema FRENTM emparelhado com um cartucho FREN D-Dimer, está programado para reportar 10.000 ng/ml (FEU) como a maior concentração de D-Dimer mensurável sem diluição. A menor concentração mensurável é 50 ng/ml (FEU) - o limite de quantificação do ensaio. Se o resultado estiver abaixo do menor intervalo reportável, deve ser reportado como < 50 ng/ml (FEU).

12. Características de desempenho

Intra-análise (repetibilidade)

A diretriz EP5-A2 do Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI) foi utilizada como diretriz para estudos de precisão no FREN D-Dimer. Foi testado duas vezes por dia repetidamente durante vinte dias em um lote em cada amostra. Os resultados cumpriram os critérios de aceitação no teste de repetibilidade do FREN D-Dimer.

Amostra padrão	Conc. (ng/mL)	Repetibilidade		Entre execuções		Entre dia		Dentro do laboratório	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
Baixa	500,00	41,923	8,4	4,861	1,0	6,532	1,3	42,707	8,6
Med.	2.000,00	145,388	7,1	70,590	3,4	18,011	0,9	162,619	7,9
Alta	4.000,00	313,297	7,9	155,689	3,9	82,391	2,1	359,420	9,1

Inter-análise (reprodutibilidade)

Os resultados atenderam aos critérios de aceitação no teste de reprodutibilidade do FREN D-Dimer.

1) Entre lotes

Amostra padrão	Conc. (ng/mL)	177901	177902	177903	Média Total	SD	CV(%)
		Média	Média	Média			
Baixa	500,00	505,04	519,70	508,93	511,22	40,648	8,0
Med.	2.000,00	2.064,91	2.034,03	1.971,70	2.023,55	170,811	8,4
Alta	4.000,00	4.095,72	3.938,44	3.996,27	4.010,14	315,437	7,9

2) Entre operadores

Amostra padrão	Conc. (ng/mL)	Testador 1	Testador 2	Testador 3	Média Total	SD	CV(%)
		Média	Média	Média			
Baixa	500,00	481,84	472,66	551,69	502,06	42,154	8,4
Med.	2.000,00	2.073,64	2.036,61	1.874,11	1.994,79	242,959	12,2
Alta	4.000,00	4.179,33	4.091,91	3.832,99	4.034,74	395,653	9,8

3) Entre sites

Amostra padrão	Conc. (ng/mL)	Site A	Site B	Site B	Média Total	SD	CV(%)
		Média	Média	Média			
Baixa	500,00	489,49	505,38	515,99	503,62	40,68	8,1
Med.	2.000,00	1.969,47	2.050,00	1.980,09	1.999,85	164,076	8,2
Alta	4.000,00	3.989,37	4.071,35	3.984,20	4.014,97	402,768	10,0

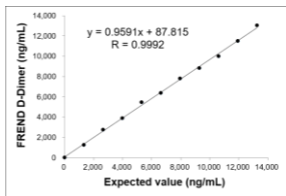
Precisão

A precisão foi realizada usando três concentrações de amostras padrão de D-Dimer. Os resultados foram medidos dentro dos critérios (85% ≤ Recuperação ≤ 115%).

Linearidade

O intervalo de linearidade no soro foi estabelecido usando o documento CLSI EP6-A. O FREN D-Dimer demonstrou linearidade dentro do intervalo reportável de 50,00 ng/mL a 10.000,00 ng/mL. O estudo de linearidade por diluição foi realizado diluindo uma amostra de D-Dimer de alta concentração com soro depletado de D-Dimer. Os resultados estão resumidos na tabela abaixo, mas podem variar em laboratórios individuais.

Linearidade do FREN D-Dimer

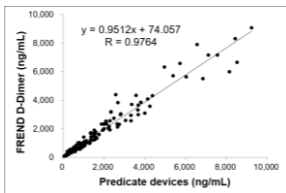


O intervalo de medição analítica do FREN D-Dimer é de 50,00 ng/mL a 10.000,00 ng/mL.

Comparação de métodos

O FREN D-Dimer foi comparado ao dispositivo preditivo usando as diretrizes delineadas no documento CLSI EP09-A2-IR. As amostras (n=194) foram medidas em duplicado em ambos os sistemas. A análise de regressão linear demonstrou um coeficiente de correlação (r) = 0,9764.

Inclinação	Coefficiente de correlação (R)
0,9512	0,9764



Sensibilidade

O limite de branco (LoB) e o limite de detecção (LoD) foram determinados usando as diretrizes encontradas no documento CLSI EP17-A. O LoB foi determinado usando 20 medições replicadas de cinco amostras de pacientes em branco (<45.00 ng/mL). O LoD foi determinado usando 20 medições replicadas de cinco amostras de pacientes com baixos níveis.

LoB	LoD	LoQ
38,20 ng/mL	48,67 ng/mL	48,67 ng/mL

Interferência

O estudo de interferência foi realizado conforme recomendado no protocolo EP7-A2 do CLSI usando três concentrações de D-Dimer. Não foi detectada nenhuma interferência das substâncias abaixo indicadas.

Nº	Substância	Concentration
1	Hemoglobina	500 mg/dL
2	Triglicerídeos	3 g/dL
3	Bilirrubina	20 mg/dL
4	Fator reumatoide	400 IU/mL
5	Albumina Humana	60 mg/mL
6	Paracetamol	20 mg/dL
7	Ácido acetilsalicílico	65 mg/dL
8	Alopurinol	4 mg/dL
9	Sulfato de amicacina	10,4 mg/dL
10	Ampicilina-Na	5 mg/dL
11	Ácido ascórbico	6 mg/dL
12	Atenolol	1 mg/dL
13	Cafeína	6 mg/dL
14	Captopril	0,5 mg/dL
15	Carbamazepina	3 mg/dL
16	Cloranfenicol	5 mg/dL
17	Cloridrato de clorpromazina	0,2 mg/dL
18	Cimetidina	2 mg/dL
19	Cinzarizina	3 mg/dL
20	Creatinina	30 mg/dL
21	Ciclosporina	0.4 mg/dL
22	Dextran 75	2500 mg/dL
23	Digoxina	0,0006 mg/dL
24	Cloridrato de D-L metil dopa	1,8 mg/dL
25	Cloridrato de dopamina	0,1 mg/dL
26	Eritromicina	6 mg/dL
27	Etanol	400 mg/dL
28	Etossuximida	25 mg/dL
29	Furosemda	6 mg/dL
30	Sulfato de gentamicina	1 mg/dL
31	Sal de lítio da heparina	300 U/dL
32	Sal de sódio da heparina	300 U/dL
33	Ibuprofeno	50 mg/dL
34	Lidocaina	1,2 mg/dL

35	Lidocaína	14 mg/dL
36	Levotiroxina	0,06 mg/dL
37	Nicotina	0,1 mg/dL
38	Nifedipina	0,04 mg/dL
39	Sal de sódio da penicilina G	2.500 U/dL
40	Fenitoína	5 mg/dL
41	Primidina	4 mg/dL
42	Cloridrato de propranolol	0,2 mg/dL
43	Teofilina	4 mg/dL
44	Ureia	500 mg/dL
45	Ácido úrico	24 mg/dL
46	Sal de sódio do ácido valproico	60 mg/dL
47	Cloridrato de verapamil	0,2 mg/dL
48	Varfarina	1 mg/dL

Reatividade cruzada









As seguintes substâncias foram avaliadas quanto à potencial reatividade cruzada com o FREND D-Dimer em três concentrações. Os testes foram realizados de acordo com o protocolo CLSI EP7-A2. Não houve reatividade cruzada no teste do FREND D-Dimer com fibrinogénio, FDP-X, FDP-D e FDP-E.


Nº	Substância	Concentration
1	Fibrinogénio	1 mg/dL
2	FDP-X	10 µg/dL
3	FDP-D	1 µg/dL
4	FDP-E	10 µg/dL

13. Referências

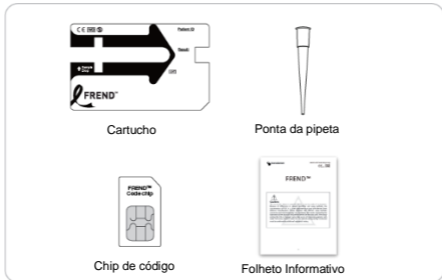
- 1) Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2878-87.
- 2) Hoeprich PD Jr, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*. 1983 Apr 26;22(9):2049-55
- 3) Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 Suppl 1:41-50.
- 4) van der Hulle T, den Exter PL, Erkens PG, van Es J, Mos IC, ten Cate H, Kamphuisen PW, Hovens MM, Büller HR, Klok FA, Huisman MV. Variable D-Dimer thresholds for diagnosis of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):1986-92.
- 5) van Es N, van der Hulle T, van Es J, den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ, Mos IC, Galipienzo J, Kamphuisen PW, Huisman MV, Klok FA, Büller HR, Bossuyt PM. Wells Rule and D-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Aug 16;165(4):253-61.
- 6) Kline JA, Hogg MM, Courtney DM, Miller CD, Jones AE, Smithline HA. D-Dimer threshold increase with pretest probability unlikely for pulmonary embolism to decrease unnecessary computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):572-81.
- 7) Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2411-2420.

Glossário de símbolos

	Cuidado, aviso, Consultar os documentos de acompanhamento
REF	Número de catálogo/Número de referência
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultar as instruções de uso Um indicador de instruções eletrônicas de uso (eIFU) (endereço do website) pode acompanhar o símbolo quando usado para indicar uma instrução para consultar um eIFU.
LOT	Número do lote/Número do batch
	Usado por AAAA-MM-DD ou AAAA-MM
	Fabricante
	Marcação CE
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limitação de temperatura
	Contém suficiente para < n > testes
	Não reutilizar
	Não usar se a embalagem estiver danificada
Rx Only	Apenas para uso sob receita médica CUIDADO: A lei federal (EUA) restringe a venda deste dispositivo a médicos ou mediante prescrição médica.
US Corporation	Corporação dos EUA
European Corporation	Sociedade Europeia
Patient ID	ID do paciente
Result	Resultado

 Sample Drop	Gota de amostra
EC REP	Representante autorizado na Comunidade Europeia
UK Representative	Representante autorizado no Reino Unido
CH REP	Representante autorizado na Suíça
BRH	Representante autorizado no Brasil

Conteúdo do kit



Revisado em 2023.06



e-mail : ivdst@nanoentek.com
website : www.nanoentek.com



NanoEntek, Inc.

851-14, Seohae-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, 18531, Korea
Tel: +82-2-6220-7940 / Fax: +82-2-6220-7999

US Corporation

NanoEntek America, inc.

220 Bear Hill Road, Suite 102, Waltham, MA 02451, USA
Tel: +1-781-472-2558 / Fax: +1-781-790-5649

European Corporation

NanoEntek Europe | med-tech supplies GmbH

Lochhamerstr. 4a, 82152 Martinsried, Germany
Tel: +49-89-21-55-38-43 / Fax: +49-89-99-95-46-60

EC REP

MT Promedt Consulting GmbH

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386 St. Ingbert, Germany