

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

PTN

See shaded sections: Updated information from 2017-12 version.

Issue Date 2019-04-01

Phenytoin

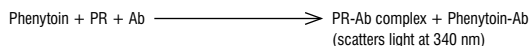
Intended Use: The PTN method used on the Dimension® clinical chemistry system is an *in vitro* diagnostic test intended to measure phenytoin (dilantin, diphenylhydantoin), an anti-epileptic drug, in human serum and plasma. PTN test results are used in the diagnosis and treatment of phenytoin overdose and in monitoring levels of phenytoin to ensure appropriate therapy.

Phenytoin is widely used and effective for all types of seizure disorders except absence seizures.¹ It is of value in the treatment of elementary partial (focal) or complex partial epilepsy (psychomotor, temporal lobe) seizures, but ineffective in petit mal epilepsy.² Occasionally, it is used in the treatment of cardiac arrhythmias.¹

Because of considerable inter-individual variation and the limited capacity for the liver to metabolize phenytoin, blood concentrations should be monitored to obtain maximal anti-seizure effect. Once metabolism is saturated, small dosage changes may result in disproportionate changes in blood concentration and can cause wide variations in dosage requirements among patients.¹

Summary: The phenytoin method is based on a particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA) technique.

Principles of Procedure: The phenytoin method is a homogeneous particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA) technique which uses a synthetic particle-phenytoin reagent (PR) and phenytoin-specific monoclonal antibody (AB). Phenytoin present in the sample competes with the particles for the antibody, thereby decreasing the rate of aggregation. Hence, the rate of aggregation is inversely proportional to the concentration of phenytoin in the sample. The rate of aggregation is measured using bichromatic turbidimetric readings at 340 nm and 700 nm.



Reagents

Wells ^a	Form	Ingredient	Concentration ^b	Source
1, 2, 3	Liquid	Antibody	40 µL ^c	Mouse, monoclonal
4, 5, 6	Liquid	Particle Reagent	40 µL ^c	
7, 8	Liquid	Buffer	290 µL	

a. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.

b. Nominal value in final reaction mixture.

c. The antibody and particle reagent are a matched pair. The antibody titer and particle reagent concentration may vary from lot to lot.

Risk and Safety:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens.com/healthcare

Precautions: Used cuvettes contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact and ingestion.

For *in vitro* diagnostic use

Reagent Preparation: All reagents are liquid and ready to use.

Store at: 2 – 8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed or unhydrated cartridge wells on the instrument are stable for 30 days.

Open Well Stability: 3 days for wells 1 – 6
7 days for wells 7 – 8

Specimen Collection and Handling: Serum and plasma can be collected using recommended procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.³

Separated samples drawn in non-gel collection tubes are stable for 24 hours at room temperature, 2 days at 2 – 8 °C and 5 months stored at -20 °C.⁴

Some studies have shown the stability of phenytoin to be related to storage conditions and can vary with time, temperature and blood collection tube.^{5,6,7} Studies have shown variable rates of absorption of phenytoin by the gel barrier in several gel formulations available.

The amount of absorption and the subsequent clinical significance of this phenomenon are directly related to the length of time the serum is stored upon the gel, the volume of sample above the gel, the surface area of the gel and the temperature of the sample storage.^{6,7,8}

Follow instructions with your specimen collection device for use and processing.⁸

Complete clot formation should take place before centrifugation.⁹ Specimens should be free of particulate matter.

Heparin, citrate and EDTA anticoagulants do not interfere with the PTN method at concentrations normally found in blood collection tubes.

Each laboratory must determine its appropriate sample timing/collection protocol.

Procedure

Materials Provided

PTN Flex® reagent cartridge, Cat. No. DF64

Materials Required But Not Provided

Drug Calibrator, Cat. No. DC22B

Quality Control Materials

Test Steps

Sampling,⁴ reagent delivery, mixing, processing, and printing of results are automatically performed by the Dimension® system. For details of this processing, refer to your Dimension® Operator's Guide.

d. The sample container (if not a primary tube) must contain sufficient quantity to accommodate the sample volume plus dead volume. Precise container filling is not required.

Test Conditions

Sample Size	4 µL
Buffer Volume	290 µL
Particle Reagent Volume	40 µL
Reagent 3 Volume	40 µL
Diluent Volume	111 µL
Temperature	37 °C
Wavelength	340 and 700 nm
Type of Measurement	Turbidimetric rate

Calibration

Assay Range	0.5 – 40.0 µg/mL [2.0 – 158.4 µmol/L] ^a
Calibration Material	Drug Calibrator, Cat. No. DC22B
Calibration Scheme	5 levels, n=2
Units	µg/mL [µmol/L] (µg/mL x 3.96) = [µmol/L]
Typical Calibration Levels	0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/mL [0.0, 19.8, 39.6, 79.2, 158.4 µmol/L]
Calibration Frequency	Every 30 days for any one lot
A new calibration is required	- For each new lot of Flex® reagent cartridges - After major maintenance or service, if indicated by quality control results - As indicated in laboratory quality control procedures - When required by government regulations
Assigned Coefficients	C ₀ 600.0 C ₁ -682.0 C ₂ -1.90 C ₃ 17.1 C ₄ 0.500

e. Système International d'Unités [SI Units] are in brackets.

Quality Control

At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known phenytoin concentrations.

Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Results: The instrument automatically calculates and prints the concentration of phenytoin in µg/mL [µmol/L] using the calculation scheme illustrated in your Dimension® Operator's Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 0.5 – 40.0 µg/mL [2.0 – 158.4 µmol/L]

This is the range of analyte values that can be measured directly from the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

• Samples with results in excess of 40.0 µg/mL [158.4 µmol/L] should be repeated on dilution.

Manual Dilution: Make appropriate dilutions with level 1 (0 µg/mL) of Drug Calibrator or drug-free serum to obtain result within the assay range. Enter dilution factor. Reassay. Resulting readout is corrected for dilution.

Autodilution (AD): Refer to your Dimension® Operator's Guide.

Results less than 0.5 mg/mL [2.0 µmol/L] should be reported as "less than 0.5 mg/mL [2.0 µmol/L]" instead of the numerical value.

Limitations of Procedure

The instrument reporting system contains error messages to warn the operator of specific malfunctions. Any report slip containing such error messages should be held for follow-up. Refer to your Dimension® Operator's Guide for troubleshooting.

A system malfunction may exist if the following 5-test precision is observed:

Concentration	SD
10.0 µg/mL [39.6 µmol/L]	> 1.0 µg/mL [3.96 µmol/L]
20.0 µg/mL [79.2 µmol/L]	> 1.7 µg/mL [6.7 µmol/L]

Interfering Substances

Lipemia (Intralipid®) at 1000 mg/dL [11.3 mmol/L] and above tripped a test report message; therefore the magnitude of the interference could not be determined.

Intralipid® is a registered trademark of Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany.

Therapeutic Range: Therapeutic phenytoin concentrations vary significantly depending on the individual patient. A range of 10.0 – 20.0 µg/mL [39.6 – 79.2 µmol/L] for peak drug levels indicates effective plasma or serum levels for many patients; however, some individuals are best treated at concentrations outside this range. Concentrations greater than 30.0 µg/mL [118.9 µmol/L] are often associated with toxic symptoms.¹⁰

Specific Performance Characteristics¹

Material	Precision ^a		
	Mean	Standard Deviation (% CV)	
	µg/mL [µmol/L]	Within-run	Total
Serum pool	4.6 [18.2]	0.14 [0.55] (3.1)	0.32 [1.26] (7.1)
Serum pool	32.4 [128.4]	0.60 [2.37] (1.9)	1.17 [4.63] (3.6)
Liquichek® TDM I	6.3 [24.9]	0.15 [0.59] (2.4)	0.42 [1.66] (6.7)
Liquichek® TDM II	13.3 [52.7]	0.37 [1.46] (2.8)	0.68 [2.69] (5.2)

- f. All specific performance characteristics tests were run after normal recommended equipment quality control checks were performed (refer to your Dimension® Operator's Guide).
- g. Specimens at each level were analyzed in duplicate, two runs/day for 20 days. The within-run and total standard deviations were calculated by the analysis of variance method.

Liquichek® is a registered trademark of Bio-Rad, ECS Division, Anaheim, CA 92806.

Comparative Method	Regression Statistics ^b			n
	Slope	Intercept	Correlation Coefficient	
		µg/mL [µmol/L]		
aca® discrete clinical analyzer Serum/Plasma	1.03	-0.58 [-2.3]	0.991	137
TDx® Serum/Plasma	0.98	-2.14 [-8.5]	0.989	161

- h. Model equation for regression statistics is: results of Dimension® system = [slope x (comparative method results)] + intercept.

TDx® is a registered trademark of Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL 60064.

Specificity

HIL Interference

The PTN method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-P. Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.

Substance Tested	Test Concentration SI Units	Phenytoin Concentration µg/mL [µmol/L]	Bias ⁱ %
Hemoglobin (hemolysate)	1000 mg/dL [0.62 mmol/L] (monomer)	28.30 [112.1]	<10
Billirubin (unconjugated)	80 mg/dL [1368 µmol/L]	30.13 [119.3]	<10
Lipemia (Intralipid®)	600 mg/dL [6.78 mmol/L]	30.35 [120.2]	<10

- i. Analyte results should not be corrected based on this bias.

Non-Interfering Substances

The following substances do not interfere with the PTN method when present in serum or plasma in the amounts indicated. Systematic inaccuracies (bias) due to these substances are less than 2 µg/mL [7.9 µmol/L] at a phenytoin concentration of 20.0 µg/mL [79.2 µmol/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	200 µg/mL	1324 µmol/L
Acetylsalicylic Acid	500 µg/mL	1.67 mmol/L
Amikacin	150 µg/mL	256 µmol/L
Amobarbital	100 µg/mL	442 µmol/L
Ampicillin	50 µg/mL	143 µmol/L
Ascorbic Acid	30 µg/mL	170 µmol/L
Butabarbital	100 µg/mL	472 µmol/L
Caffeine	100 µg/mL	515 µmol/L
Carbamazepine	120 µg/mL	508 µmol/L
Chloramphenicol	250 µg/mL	774 µmol/L
Chlordiazepoxide	20 µg/mL	67 µmol/L
Chlorpromazine	50 µg/mL	157 µmol/L
Cholesterol	500 mg/dL	13.0 mmol/L
Cimetidine	100 µg/mL	397 µmol/L
Diazepam	20 µg/dL	70 µmol/L
Digoxin	3.23 ng/mL	4.13 nmol/L
Ethanol	750 mg/dL	163 mmol/L
Ethosuximide	300 µg/mL	2.13 mmol/L
Erythromycin	200 µg/mL	272 µmol/L
5-ethyl-5-phenylhydantoin	30 µg/mL	147 µmol/L
Fluoride	10 µg/mL	26 µmol/L
Gentamicin	120 µg/mL	221 µmol/L
Hydroxyphenyl-phenylhydantoin (HPPH)	30 µg/mL	112 µmol/L
Ibuprofen	400 µg/mL	1939 µmol/L
Mephenytoin	250 µg/mL	1147 µmol/L
Mephobarbital	150 µg/mL	610 µmol/L
Methsuximide	75 µg/mL	369 µmol/L
Nicotine	20 µg/mL	123 µmol/L
Nortriptyline	1000 ng/mL	3.8 nmol/L
2-phenyl-2-ethylmalonamide (PEMA)	100 µg/mL	485 µmol/L
Penicillin	800 µg/mL	2247 µmol/L
Pentobarbital	100 µg/mL	442 µmol/L
Phenobarbital	150 µg/mL	647 µmol/L
Primidone	100 µg/mL	459 µmol/L
Salicylic Acid	50 mg/dL	3620 µmol/L
Secobarbital	50 µg/mL	210 µmol/L
Theophylline	250 µg/mL	1389 µmol/L
Valproic Acid	500 µg/mL	3467 µmol/L

Analytical Sensitivity: 0.4 µg/mL [2.0 µmol/L]

The sensitivity represents the lowest concentration of phenytoin that can be distinguished from zero. **The sensitivity is defined as the mean value (n = 20) plus two standard deviations above the level 1 (0.0 µg/mL [0 µmol/L]) Drug Calibrator.**

Symbols Key: See adjacent panel.

Dimension®, aca® and Flex® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
All rights reserved.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

PTN

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2017-12.

Ausgabedatum 2019-04-01

Phenytoin

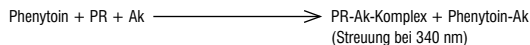
Verwendungszweck: Die PTN-Methode, die auf dem klinisch-chemischen Analysensystem Dimension® verwendet wird, ist ein *In-vitro*-Diagnostiktest zur Bestimmung des Epileptikums-Phenytoin (Dilantin, Diphenylhydantoin) im Humanserum und -plasma. PTN-Testergebnisse können zur Diagnose und Behandlung einer Phenytoin-Überdosierung und zur Überwachung der Phenytoin-Konzentration verwendet werden, um die richtige Dosierung in der Behandlung sicherzustellen.

Phenytoin wird häufig bei allen Arten von Anfallsleiden mit Ausnahme von abortiven Epilepsieanfällen eingesetzt.¹ Es hat sich in der Behandlung von Epilepsia partialis oder psychomotorischer Epilepsie (Schliefenlappen) bewährt, ist jedoch beim Petit mal unwirksam.² Es wird gelegentlich zur Behandlung von Herzarrhythmien eingesetzt.¹

Aufgrund der beträchtlichen interindividuellen Varianz und der begrenzten Kapazität der Leber, Phenytoin zu metabolisieren, sollten die Blutkonzentrationen überwacht werden, um eine maximale antiepileptische Wirkung zu erreichen. Sobald der Metabolismus gesättigt ist, können kleine Dosierungsänderungen zu unverhältnismäßigen Änderungen in der Blutkonzentration führen und große Variationen bei den Dosieranforderungen von Patienten verursachen.¹

Zusammenfassung: Die Phenytoin-Methode beruht auf einem partikelverstärkten turbidimetrischen Hemmungs-Immunoassay (PETINIA).

Grundlagen des Verfahrens: Die Phenytoin-Methode ist ein homogener partikelverstärkter turbidimetrischer Hemmungs-Immunoassay (PETINIA), in dem ein synthetisches Partikelphenytoin-Reagenz (PR) und ein Phenytoin-spezifischer monoklonaler Antikörper (Ak) eingesetzt werden. Das in der Probe vorhandene Phenytoin konkurriert mit den Partikeln um verfügbare Antikörper und verringert so die Aggregationsrate. Die Aggregationsrate ist also umgekehrt proportional zur Konzentration von Phenytoin in der Probe. Die Aggregationsrate wird mit bichromatischen Trübungsmessungen bei 340 nm und 700 nm gemessen.



Reagenzien

Zellen ^a	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^b	Ursprung
1, 2, 3	Flüssig	Antikörper	40 µl ^c	Maus, monoklonal
4, 5, 6	Flüssig	Partikelreagenz	40 µl ^c	
7, 8	Flüssig	Puffer	290 µl	

a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.

b. Nennwert in der fertigen Reaktionsmischung.

c. Antikörper und Partikelreagenz sind aufeinander abgestimmt. Der Antikörpertiter und die Partikelreagenzkonzentration können von Charge zu Charge schwanken.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warnung!
Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar bei siemens.com/healthcare

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

In-vitro-Diagnostikum

Reagenz Vorbereitung: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Aufbewahrung bei: 2 – 8 °C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschllossene oder unaufgelöste Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 3 Tage, Zellen 1 – 6
7 Tage, Zellen 7 – 8

Probenentnahme und -handhabung: Serum und Plasma können mit empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.³

Getrennte Proben in Entnahmeröhrchen ohne Gel sind 24 Stunden bei Raumtemperatur, 2 Tage bei 2 – 8 °C und 5 Monate bei -20 °C stabil.⁴

Aus einigen Studien ging hervor, dass die Stabilität von Phenytoin von den Lagerbedingungen abhängig ist und daher je nach Dauer der Aufbewahrung, Temperatur und Blutentnahmeröhrchen variieren kann.^{5,6,7} In Studien wurden unterschiedliche Absorptionsgeschwindigkeiten von Phenytoin durch die Gelbarriere festgestellt, die mit verschiedenen erhältlichen Gelformulierungen erzielt werden kann.

Die Absorptionsmenge und die klinische Bedeutung dieses Phänomens sind direkt von der Dauer der Lagerung des Serums sowie des Probenvolumens oberhalb des Gels, des Oberflächenbereichs des Gels und der Temperatur bei der Probenaufbewahrung abhängig.^{5,7,8}

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.⁸

Vor dem Zentrifugieren sollte die vollständige Gerinnung abgewartet werden.⁹ Die Proben müssen partikelfrei sein.

Die Antikoagulantien Heparin, Citrat und EDTA haben in den normalerweise in Blutentnahmeröhrchen enthaltenen Konzentrationen keinen Einfluss auf die PTN-Methode.

Jedes Labor muss für sich eine geeignete Verfahrensweise für den Gewinnungs- und Bearbeitungszeitpunkt festlegen.

Verfahren

Mitgelieferte Materialien

PTN Flex®-Reagenzkassette, Art.-Nr. DF64

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

Substanzkalibrator, Art.-Nr. DC22B
Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme,⁴ Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung sowie Ergebnisausdruck werden vom Dimension®-System automatisch durchgeführt. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Dimension®-Bedienungsbandbuch.

d. Das Probengefäß (sofern es sich nicht um ein Primäröhrchen handelt) muss genügend Material für Probe und Totvolumen enthalten. Exaktes Füllen ist nicht notwendig.

Testbedingungen

Probenvolumen	4 µl
Volumen Puffer	290 µl
Volumen Partikelreagenz	40 µl
Volumen Reagenz 3	40 µl
Volumen Verdünnungsmittel	111 µl
Temperatur	37 °C
Wellenlänge	340 und 700 nm
Messverfahren	Trübungsmessung, kinetisch

Kalibration

Messbereich	0.5 – 40.0 µg/ml [2.0 – 158.4 µmol/l] ⁹
Kalibrationsmaterial	Substanzkalibrator, Art.-Nr. DC22B
Kalibrierschema	5 Level, n = 2
Einheiten	µg/ml [µmol/l] (µg/ml x 3.96) = [µmol/l]
Typische Kalibrator-Level	0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/ml [0.0, 19.8, 39.6, 79.2, 158.4 µmol/l]
Kalibrationshäufigkeit	Alle 30 Tagen mit derselben Charge
Eine neue Kalibration ist erforderlich	- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten - Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen - Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors - Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften
Ursprungs-Koeffizienten	C_0 600.0 C_1 - 682.0 C_2 - 1.90 C_3 17.1 C_4 0.500

e. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

An jedem Einsatztag sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrationsstufen eines Qualitätskontroll(QK)-materials mit bekannten Phenytoin-Konzentrationen analysiert werden.

Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet automatisch die Konzentration von Phenytoin in µg/ml [µmol/l] nach dem Berechnungsschema, das im Dimension®-Bedienungsbandbuch dargestellt ist, und druckt sie aus.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich: 0.5 – 40.0 µg/ml [2.0 – 158.4 µmol/l]

Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Testbereich.

• Proben mit Ergebnissen über 40.0 µg/ml [158.4 µmol/l] sollten nach einer Verdünnung erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung:

Stellen Sie eine geeignete Verdünnung mit Level 1 (0 µg/ml) des Substanzkalibrators oder mit substanzfreiem Serum her, bis das Ergebnis im Messbereich liegt. Geben Sie den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. Im Ergebnisausdruck wird die Verdünnung berücksichtigt.

Automatische Verdünnung (AD): Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch.

Für Ergebnisse unter 0.5 mg/ml [2.0 µmol/l] sollte anstelle des numerischen Werts „weniger als 0.5 mg/ml [2.0 µmol/l]“ angegeben werden.

Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts macht das Bedienpersonal durch Fehlermeldungen auf bestimmte Fehlfunktionen aufmerksam. Alle Befundblätter, die derartige Fehlermeldungen enthalten, für Folgemaßnahmen aufbewahren. Tipps zur Fehlerbehebung sind im Dimension®-Bedienungshandbuch enthalten.

Treten die im Folgenden aufgeführten Präzisionswerte bei Fünffach-Bestimmung auf, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln:

Konzentration	SA
10.0 µg/ml [39.6 µmol/l]	> 1.0 µg/ml [3.96 µmol/l]
20.0 µg/ml [79.2 µmol/l]	> 1.7 µg/ml [6.7 µmol/l]

Störsubstanzen

Lipämie (Intralipid®) bei 1000 mg/dl [11.3 mmol/l] und höher hat eine Befundblattemeldung ausgelöst, daher konnte das Ausmaß der Interferenz nicht bestimmt werden.

Intralipid® ist eine eingetragene Marke der Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

Therapeutischer Bereich: Therapeutische Phenytoin-Konzentrationen können von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Die wirksame Serum-/Plasmakonzentration für viele Patienten liegt im Bereich von 10.0 – 20.0 µg/ml [39.6 – 79.2 µmol/l] für Spitzen-Substanzkonzentrationen; bei manchen Personen ist jedoch eine Behandlung mit Konzentrationen außerhalb dieses Bereichs angezeigt. Konzentrationen von über 30.0 µg/ml [118.9 µmol/l] gehen oft mit toxischen Symptomen einher.¹⁰

Spezifische Leistungsdaten¹

Material	Präzision ^a			
	Mittelwert µg/ml [µmol/l]	Standardabweichung (% VK)		n
		In der Serie	Gesamt	
Serumpool	4.6 [18.2]	0.14 [0.55] (3.1)	0.32 [1.26] (7.1)	
Serumpool	32.4 [128.4]	0.60 [2.37] (1.9)	1.17 [4.63] (3.6)	
Liquichek® TDM I	6.3 [24.9]	0.15 [0.59] (2.4)	0.42 [1.66] (6.7)	
Liquichek® TDM II	13.3 [52.7]	0.37 [1.46] (2.8)	0.68 [2.69] (5.2)	

f. Alle Experimente zur Ermittlung der spezifischen Testleistung wurden nach den üblichen empfohlenen Qualitätskontrollprüfungen des Geräts durchgeführt. (Siehe Dimension®-Bedienungshandbuch.)

g. Proben jedes Konzentrations-Niveaus wurden an 20 Tagen zweimal täglich in Doppelbestimmung analysiert. Die Standardabweichungen in der Serie und die Gesamt-Standardabweichung wurden mit Hilfe einer Varianz-Analyse berechnet.

Liquichek® ist eine eingetragene Marke von Bio-Rad, ECS Division, Anaheim, CA 92806, USA.

Methodenvergleich

Vergleichsmethode	Regressionsstatistik ^a			
	Steigung	Achsabschnitt µg/ml [µmol/l]	Korrelationskoeffizient	n
Diskretes, klinisches aca®-Analysensystem				
Serum/Plasma	1.03	-0.58 [-2.3]	0.991	137
TDx®				
Serum/Plasma	0.98	-2.14 [-8.5]	0.989	161

h. Die Modellgleichung für die Regressionsstatistik lautet: [Ergebnis für Dimension®-System] = [Steigung x (Ergebnis Vergleichsmethode)] + Achsabschnitt.

TDx® ist eine eingetragene Marke von Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL 60064, USA.

Spezifität

HIL-Interferenz

Die PTN-Methode wurde nach CLSI/NCCLS EP7-P auf mögliche Interferenz untersucht. Die Abweichung wird definiert als die Differenz zwischen den Ergebnissen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz), ausgedrückt in Prozent. Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

Getestete Substanz	Testkonzentration	Phenytoin-Konzentration	Abweichung ⁱ
	SI-Einheiten	µg/ml [µmol/l]	%
Hämoglobin (Hämolsat)	1000 mg/dl [0.62 mmol/l] (Monomer)	28.30 [112.1]	<10
Bilirubin (unkonjugiert)	80 mg/dl [1368 µmol/l]	30.13 [119.3]	<10
Lipämie (Intralipid®)	600 mg/dl [6.78 mmol/l]	30.35 [120.2]	<10

i. Analysewerte dürfen nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf PTN-Testergebnisse, wenn sie in den genannten Konzentrationen in Serum oder Plasma vorhanden sind. Systemische Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich bei einer Phenytoin-Konzentration von 20.0 µg/ml [79.2 µmol/l] auf weniger als 2 µg/ml [7.9 µmol/l].

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	200 µg/ml	1324 µmol/l
Acetylsalicylsäure	500 µg/ml	1.67 mmol/l
Amikacin	150 µg/ml	256 µmol/l
Amobarbital	100 µg/ml	442 µmol/l
Ampicillin	50 µg/ml	143 µmol/l
Ascorbinsäure	30 µg/ml	170 µmol/l
Butabarbital	100 µg/ml	472 µmol/l
Koffein	100 µg/ml	515 µmol/l
Carbamazepin	120 µg/ml	508 µmol/l
Chloramphenicol	250 µg/ml	774 µmol/l
Chlordiazepoxid	20 µg/ml	67 µmol/l
Chlorpromazin	50 µg/ml	157 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	13.0 mmol/l
Cimetidin	100 µg/ml	397 µmol/l
Diazepam	20 µg/dl	70 µmol/l
Digoxin	3.23 ng/ml	4.13 nmol/l
Ethanol	750 mg/dl	163 mmol/l
Ethosuximid	300 µg/ml	2.13 mmol/l
Erythromycin	200 µg/ml	272 µmol/l
5-Ethyl-5-Phenylhydantoin	30 µg/ml	147 µmol/l
Fluorid	10 µg/ml	26 µmol/l
Gentamicin	120 µg/ml	221 µmol/l
Hydroxyphenyl-phenylhydantoin (HPPH)	30 µg/ml	112 µmol/l
Ibuprofen	400 µg/ml	1939 µmol/l
Mephenytoin	250 µg/ml	1147 µmol/l
Mephobarbital	150 µg/ml	610 µmol/l
Mesuximid	75 µg/ml	369 µmol/l
Nikotin	20 µg/ml	123 µmol/l
Nortriptylin	1000 ng/ml	3.8 nmol/l
2-Phenyl-2-Ethylmalonamid (PEMA)	100 µg/ml	485 µmol/l
Penicillin	800 µg/ml	2247 µmol/l
Pentobarbital	100 µg/ml	442 µmol/l
Phenobarbital	150 µg/ml	647 µmol/l
Primidon	100 µg/ml	459 µmol/l
Salicylsäure	50 mg/dl	3620 µmol/l
Secobarbital	50 µg/ml	210 µmol/l
Theophyllin	250 µg/ml	1389 µmol/l
Valproinsäure	500 µg/ml	3467 µmol/l

Analytische Sensitivität: 0.4 µg/ml [2.0 µmol/l]

Die analytische Sensitivität stellt die niedrigste Phenytoin-Konzentration dar, die von Null unterschieden werden kann. Die Sensitivität ist definiert als Mittelwert (n = 20) plus zwei Standardabweichungen des Substanzkalibrators Level 1 (0.0 µg/ml [0 µmol/l]).

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension®, aca® und Flex® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Alle Rechte vorbehalten.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

PTN

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2017-12.

Date d'édition 2019-04-01

Phénytoïne

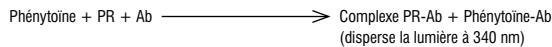
Utilisation : La méthode PTN utilisée sur le système de chimie clinique Dimension® est un test de diagnostic *in vitro* conçu pour la mesure de la phénytoïne (dilantine, diphenylhydantoïne), une substance antiepileptique, dans le sérum et le plasma humains. Les résultats du test PTN peuvent servir dans le diagnostic et le traitement de surdose de phénytoïne ainsi que dans la surveillance des niveaux de phénytoïne pour s'assurer d'un traitement approprié.

La phénytoïne est largement utilisée et efficace pour tous types de crises sauf les absences.¹ Elle est utile dans le traitement des crises partielles élémentaires (focales) ou des crises d'épilepsie partielles complexes (psychomotrice, lobe temporal) mais inefficace dans le petit mal épileptique.² Elle est ponctuellement utilisée dans le traitement de l'arythmie cardiaque.¹

En raison de l'existence d'une forte variation entre les individus et d'une capacité limitée du foie à métaboliser la phénytoïne, il faut surveiller les concentrations sanguines pour obtenir un effet anti-crise maximal. Une fois que le métabolisme est saturé, de petites modifications de doses peuvent entraîner des modifications disproportionnées dans la concentration sanguine, ce qui peut induire d'importantes variations dans les dosages nécessaires chez les différents patients.¹

Résumé : La méthode de la phénytoïne se fonde sur une technique d'immunodosage par inhibition turbidimétrique améliorée de particules (PETINIA).

Principes de la méthode : La méthode de la phénytoïne est une technique homogène d'immunodosage par inhibition turbidimétrique améliorée de particules (PETINIA) qui utilise un réactif de synthèse particules-phénytoïne (PR) et un anticorps monoclonal spécifique à la phénytoïne (Ab). La phénytoïne présente dans l'échantillon entre en compétition avec les particules pour l'anticorps, ce qui réduit le taux d'aggrégation. Ainsi, le taux d'aggrégation est inversement proportionnel à la concentration de phénytoïne dans l'échantillon. Le taux d'aggrégation se mesure grâce à une méthode turbidimétrique bichromatique, à 340 nm et 700 nm.



Réactifs

Puits ^a	Forme	Composant	Concentration ^b	Origine
1, 2, 3	Liquide	Anticorps	40 µl ^c	Souris, monoclonal
4, 5, 6	Liquide	Réactif de particules	40 µl ^c	
7, 8	Liquide	Tampon	290 µl	

a. Les puits sont numérotés consécutivement, depuis l'extrémité la plus large de la cartouche.

b. Valeur nominale dans le mélange final de réaction.

c. L'anticorps et le réactif des particules correspondent l'un l'autre. La concentration du titre de l'anticorps et de réactif des particules peut varier selon les lots.

Risque et sécurité :

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501
Avertissement
Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone

Les fiches de sécurité sont disponibles sur siemens.com/healthcare

Précautions : Les cuvettes utilisées contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion.

Pour diagnostic *in vitro*

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conservation entre 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits de cartouche scellés ou non hydratés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 3 jours pour les puits 1 à 6
7 jours pour les puits 7 et 8

Prélèvement et manipulation des échantillons : Le sérum et le plasma doivent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.³

Les échantillons séparés prélevés dans des tubes de prélèvement sans gel sont stables pendant 24 heures à température ambiante, 2 jours entre 2 et 8 °C et 5 mois s'ils sont conservés à -20 °C.⁴

Certaines études ont démontré un lien entre la stabilité de la phénytoïne et les conditions de conservation. La stabilité est donc variable en fonction de l'heure, de la température et du tube de prélèvement sanguin.^{5,6,7} Des études ont montré des taux d'absorption variables de la phénytoïne par la barrière de gel dans plusieurs formulations de gel disponibles.

Le taux d'absorption et la significativité clinique induite par ce phénomène sont directement proportionnels au temps de conservation du sérum sur le gel, au volume de l'échantillon sur le gel, à la surface du gel et à la température de conservation de l'échantillon.^{5,7,8}

Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de prélèvement des échantillons.⁹

Une coagulation complète doit avoir lieu avant la centrifugation.⁹ Les échantillons doivent être dépourvus de particules.

Les anticoagulants héparine, citrate et EDTA n'interfèrent pas avec la méthode PTN aux concentrations que l'on trouve habituellement dans les tubes de prélèvement sanguin.

Chaque laboratoire doit définir le protocole adéquat de prélèvement et de temporisation de l'échantillon.

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs PTN-Flex®, réf. DF64

Matériel requis mais non fourni

Calibrateur de la substance, réf. DC22B

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage,^d la distribution du réactif, le mélange, le traitement et l'impression des résultats sont automatiquement réalisés par le système Dimension®. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

d. Le conteneur d'échantillons (si ce n'est pas le tube principal) doit contenir une quantité suffisante pour prendre en charge le volume d'échantillon plus le volume mort. Il n'est pas nécessaire de remplir le conteneur avec précision.

Conditions du test

Volume d'échantillon	4 µl
Volume du tampon	290 µl
Volume du réactif de particules	40 µl
Volume du réactif 3	40 µl
Volume de diluant	111 µl
Température	37 °C
Longueur d'onde	340 et 700 nm
Type de mesure	Taux turbidimétrique

Étalonnage

Domaine de mesure	0.5 – 40.0 µg/ml [2.0 – 158.4 µmol/l] ^e
Matériel d'étalonnage	Calibrateur de la substance, réf. DC22B
Schéma d'étalonnage	5 niveaux, n = 2
Unités	µg/ml [µmol/l] (µg/ml x 3.96) = [µmol/l]
Niveaux d'étalonnage types	0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/ml [0.0, 19.8, 39.6, 79.2, 158.4 µmol/l]
Fréquence d'étalonnage	Tous les 30 jours pour chaque lot.
Un nouvel étalonnage est requis	- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex® - Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité - Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire - Selon les réglementations nationales en vigueur
Coefficients attribués	C ₀ 600.0 C ₁ - 682.0 C ₂ - 1.90 C ₃ 17.1 C ₄ 0.500

e. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.

Contrôle de qualité

Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux de matériel de contrôle qualité, avec des concentrations connues de phénytoïne.

Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule et imprime automatiquement la concentration de phénytoïne en µg/ml [µmol/l] grâce au schéma de calcul illustré dans le guide de l'utilisateur du système Dimension®.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaine de mesure analytique (AMR) : 0.5 – 40.0 µg/ml [2.0 – 158.4 µmol/l]

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle et qui est équivalent au domaine de mesure.

• Les échantillons renvoyant des résultats supérieurs à 40.0 µg/ml [158.4 µmol/l] doivent être répétés à la dilution.

Dilution manuelle : Effectuer les dilutions qui conviennent avec le niveau 1 (0 µg/ml) du calibrateur de la substance ou du sérum libre de substance pour obtenir un résultat compris dans le domaine de mesure. Saisir le facteur de dilution. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution.

Dilution automatique (DA) : Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®.

Les résultats inférieurs à 0.5 mg/ml [2.0 µmol/l] doivent être signalés comme « inférieurs à 0.5 mg/ml [2.0 µmol/l] » et non pas sous forme de valeur numérique.

Limites de la procédure

Le système de rapport de l'instrument renvoie des messages d'erreurs signalant à l'opérateur des dysfonctionnements particuliers. Tout message d'erreur renvoyé doit être conservé afin d'y donner suite de manière appropriée. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension® pour la résolution des problèmes.

Il peut y avoir un dysfonctionnement du système si la précision suivante est observée lors de 5 tests consécutifs :

Concentration	ET
10.0 µg/ml [39.6 µmol/l]	> 1.0 µg/ml [3.96 µmol/l]
20.0 µg/ml [79.2 µmol/l]	> 1.7 µg/ml [6.7 µmol/l]
Substances interférentes	

La lipémie (Intralipid®) à 1000 mg/dl [11.3 mmol/l] et plus a déclenché un message de rapport de test ; il a par conséquent été impossible de déterminer l'ampleur des interférences.

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne.

Intervalle thérapeutique : Les concentrations thérapeutiques de phénytoïne varient de façon significative selon chaque patient. L'intervalle de 10.0 – 20.0 µg/ml [39.6 – 79.2 µmol/l] pour les niveaux maximum de la substance indique les niveaux efficaces dans le sérum ou le plasma pour de nombreux patients ; toutefois, certains individus tirent un meilleur bénéfice du traitement à des concentrations en dehors de cet intervalle. Des concentrations supérieures à 30.0 µg/ml [118.9 µmol/l] sont souvent associées à des symptômes toxiques.¹⁰

Caractéristiques spécifiques de performance¹

Matériel	Précision ^a		Écart-type (CV %)	
	Moyenne µg/ml [µmol/l]	Intra-séries	Total	
Pool de sérum	4.6 [18.2]	0.14 [0.55] (3.1)	0.32 [1.26] (7.1)	
Pool de sérum	32.4 [128.4]	0.60 [2.37] (1.9)	1.17 [4.63] (3.6)	
Liquichek® TDM I	6.3 [24.9]	0.15 [0.59] (2.4)	0.42 [1.66] (6.7)	
Liquichek® TDM II	13.3 [52.7]	0.37 [1.46] (2.8)	0.68 [2.69] (5.2)	

f. Tous les tests des caractéristiques spécifiques de performance ont été effectués après réalisation normale du contrôle de qualité tel que préconisé pour le système. (Voir le guide de l'opérateur du système Dimension®).

g. Les échantillons ont été analysés en double à chaque niveau, deux séries par jour, pendant 20 jours. Les écarts types intra-séries et totaux ont été calculés par la méthode de l'analyse de la variance.

Liquichek® est une marque déposée de Bio-Rad, ECS Division, Anaheim, CA 92806.

Comparaison de méthode				
Méthode comparative	Pente	Ordonnée à l'origine	Coefficient de corrélation	n
		µg/ml [µmol/l]		
analyseur clinique discret aca®				
Sérum/Plasma	1.03	-0.58 [-2.3]	0.991	137
TDx®				
Sérum/Plasma	0.98	-2.14 [-8.5]	0.989	161

h. L'équation employée pour calculer les statistiques de régression est la suivante : résultats du système Dimension® = [pente x (résultats de la méthode comparative)] + ordonnée à l'origine.

TDx® est une marque déposée d'Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL 60064.

Spécificité

Interférence HIL

La méthode PTN a été évaluée pour définir des interférences conformément au document EP7-A du CLSI/ NCCLS. Le biais correspond à la différence dans les résultats entre l'échantillon de contrôle (sans substance interférente) et l'échantillon témoin (contenant la substance interférente) exprimée en pourcentage. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence.

Substance testée	Concentration du test Unités SI	Concentration de phénytoïne µg/ml [µmol/l]	Biais ⁱ %
Hémoglobine (hémolysat)	1000 mg/dl [0.62 mmol/l] (monomère)	28.30 [112.1]	< 10
Bilirubine (indirecte)	80 mg/dl [1368 µmol/l]	30.13 [119.3]	< 10
Lipémie (Intralipid®)	600 mg/dl [6.78 mmol/l]	30.35 [120.2]	< 10

i. Les résultats de l'analyte ne doivent pas être corrigés en fonction des biais.

Substances non interférentes

Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode PTN lorsqu'elles sont présentes dans le sérum et le plasma aux quantités indiquées. Les imprécisions systématiques (biais) dues à ces substances sont inférieures à 2 µg/ml [7.9 µmol/l] à une concentration de phénytoïne de 20.0 µg/ml [79.2 µmol/l].

Substance	Concentration du test	Unités SI
Acétaminophène	200 µg/ml	1324 µmol/l
Acide acétylsalicylique	500 µg/ml	1.67 mmol/l
Amikacine	150 µg/ml	256 µmol/l
Amobarbital	100 µg/ml	442 µmol/l
Ampicilline	50 µg/ml	143 µmol/l
Acide ascorbique	30 µg/ml	170 µmol/l
Butabarbital	100 µg/ml	472 µmol/l
Caféine	100 µg/ml	515 µmol/l
Carbamazépine	120 µg/ml	508 µmol/l
Chloramphénicol	250 µg/ml	774 µmol/l
Chlordiazépoxide	20 µg/ml	67 µmol/l
Chlorpromazine	50 µg/ml	157 µmol/l
Cholestérol	500 mg/dl	13.0 mmol/l
Cimétidine	100 µg/ml	397 µmol/l
Diazépam	20 µg/dl	70 µmol/l
Digoxine	3.23 ng/ml	4.13 nmol/l
Éthanol	750 mg/dl	163 mmol/l
Éthosuximide	300 µg/ml	2.13 mmol/l
Erythromycine	200 µg/ml	272 µmol/l
5-éthyl-5-phénylhydantoïne	30 µg/ml	147 µmol/l
Fluorure	10 µg/ml	26 µmol/l
Gentamicine	120 µg/ml	221 µmol/l
Hydroxyphényl-phénylhydantoïne (HPPH)	30 µg/ml	112 µmol/l
Ibuprofène	400 µg/ml	1939 µmol/l
Méphénytoïne	250 µg/ml	1147 µmol/l
Méphobarbital	150 µg/ml	610 µmol/l
Méthosuximide	75 µg/ml	369 µmol/l
Nicotine	20 µg/ml	123 µmol/l
Nortriptyline	1000 ng/ml	3.8 nmol/l
2-phényl-2-éthylmalonamide (PEMA)	100 µg/ml	485 µmol/l
Pénicilline	800 µg/ml	2247 µmol/l
Pentobarbital	100 µg/ml	442 µmol/l
Phénobarbital	150 µg/ml	647 µmol/l
Primidone	100 µg/ml	459 µmol/l
Acide salicylique	50 mg/dl	3620 µmol/l
Sécobarbital	50 µg/ml	210 µmol/l
Théophylline	250 µg/ml	1389 µmol/l
Acide valproïque	500 µg/ml	3467 µmol/l

Sensibilité analytique : 0.4 µg/ml [2.0 µmol/l]

La sensibilité représente la plus faible concentration de phénytoïne qui puisse être différenciée de zéro. La sensibilité est définie comme la valeur moyenne (n = 20) plus deux écarts types au dessus du niveau 1 (0.0 µg/ml [0 µmol/l]) du calibrateur de la substance.

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre.

Dimension®, aca® et Flex® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

PTN

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2017-12.

Data di edizione 2019-04-01

Fenitoina

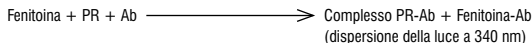
Uso previsto: Il metodo PTN utilizzato sul sistema di chimica clinica Dimension® è un test diagnostico *in vitro* finalizzato alla misurazione della fenitoina (dilatantina, difenilidantoina), un farmaco anticonvulsivo, in siero e plasma umani. I risultati del test PTN possono essere utilizzati nella diagnosi e nel trattamento dell'overdose da fenitoina e nel monitoraggio dei livelli di fenitoina per garantire una terapia appropriata.

La fenitoina è ampiamente utilizzata ed efficace in tutti i tipi di crisi epilettiche, ad eccezione delle crisi di assenza.¹ È utile nel trattamento delle crisi epilettiche parziali elementari (focali) o complesse (lobo temporale, psicomotorie), ma inefficace per il piccolo male.² Viene occasionalmente utilizzata anche nel trattamento delle aritmie cardiache.¹

Data la notevole variabilità interindividuale e la limitata capacità da parte del fegato di metabolizzare la fenitoina, è necessario monitorarne le concentrazioni nel sangue per ottenere il massimo effetto anticrisi. Una volta saturato il metabolismo, piccole variazioni del dosaggio possono dare luogo a variazioni sproporzionate della concentrazione sanguigna e causare grande variabilità nei pazienti quanto alle esigenze di dosaggio.¹

Riassunto: Il metodo della fenitoina è basato su un'avanzata tecnica di immunoinibizione turbidimetrica con particelle (PETINIA).

Principi del metodo: Il metodo della fenitoina sfrutta un'avanzata tecnica di immunoinibizione turbidimetrica con particelle omogenee (PETINIA) la quale impiega un reagente sintetico con particelle alla fenitoina (PR) e un anticorpo monoclonale specifico per la fenitoina (Ab). La fenitoina presente nel campione entra in competizione con le particelle per l'anticorpo, riducendo pertanto la percentuale di aggregazione. La percentuale di aggregazione dunque è inversamente proporzionale alla concentrazione di fenitoina nel campione. La percentuale di aggregazione viene misurata mediante letture turbidimetriche bicompatibili a 340 nm e 700 nm.



Reagenti

Pozzetti ^a	Forma	Componente	Concentrazione ^b	Origine
1, 2, 3	Liquida	Anticorpo	40 µl ^c	Murino, monoclonale
4, 5, 6	Liquida	Reagente con particelle	40 µl ^c	
7, 8	Liquida	Tampone	290 µl	

a. I pozzetti sono numerati consecutivamente a partire dall'estremità larga della cartuccia.

b. Valore nominale nella miscela di reazione finale.

c. L'anticorpo e il reagente con particelle sono da utilizzarsi congiuntamente. La titolazione dell'anticorpo e la concentrazione di particelle del reagente possono variare da un lotto all'altro.

Rischio e sicurezza:

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauzioni: Le cuvette usate contengono liquidi di origine umana; maneggiare con cura per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*

Preparazione del reagente: Tutti i reagenti sono liquidi e pronti per l'uso.

Conservare a: 2 – 8 °C

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse fare riferimento alla confezione. I pozzetti di cartucce sigillati o non idratati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 3 giorni per i pozzetti da 1 a 6
7 giorni per i pozzetti 7 e 8

Raccolta e manipolazione dei campioni: Il siero e il plasma possono essere prelevati utilizzando le procedure consigliate per il prelievo dei campioni diagnostici di sangue mediante venopuntura.³

I campioni separati raccolti in provette senza gel sono stabili per 24 ore a temperatura ambiente, per 2 giorni a una temperatura compresa fra 2 e 8 °C e per 5 mesi se congelati a -20 °C.⁴

Alcuni studi hanno dimostrato che la stabilità della fenitoina è legata alle condizioni di conservazione e può variare in base al tempo, alla temperatura e alle provette per la raccolta del sangue.^{5,6,7} Gli studi hanno evidenziato tassi di assorbimento della fenitoina variabili da parte della barriera di gel in diverse formulazioni su gel disponibili sul mercato.

La quantità assorbita e il conseguente significato clinico di questo fenomeno sono direttamente correlati al periodo di tempo durante il quale il siero viene conservato sul gel, al volume del campione sul gel, all'area superficiale del gel e alla temperatura di conservazione del campione.^{6,7,8}

Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite con il dispositivo.⁸

La formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione.⁹ I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato.

Gli anticoagulanti eparina, citrato ed EDTA, alle concentrazioni normalmente presenti nelle provette per la raccolta di sangue, non interferiscono con il metodo PTN.

Ciascun laboratorio deve determinare il proprio protocollo di raccolta/tempistiche per i campioni.

Procedura

Materiale fornito

Cartuccia reagente PTN Flex®, Num. cat. DF64

Materiale necessario ma non fornito

Calibratore per farmaci, Num. cat. DC22B

Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il sistema Dimension® effettua automaticamente il campionamento,⁴ l'erogazione del reagente, la miscelazione, il processo di analisi e la stampa dei risultati. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®.

d. Il contenitore del campione (se non si tratta di una provetta primaria) deve avere una capacità sufficiente a contenere il volume del campione più un volume residuo. Non è necessario il riempimento preciso del contenitore.

Condizioni del test

Volume di campione	4 µl
Volume di tampone	290 µl
Volume di reagente con particelle	40 µl
Volume di reagente 3	40 µl
Volume del diluente	111 µl
Temperatura	37 °C
Lunghezza d'onda	340 e 700 nm
Tipo di misurazione	Tasso turbidimetrico

Calibrazione

Intervallo di misura	0.5 – 40.0 µg/ml [2.0 – 158.4 µmol/l] ^e
Materiale di calibrazione	Calibratore per farmaci, Num. cat. DC22B
Schema di calibrazione	5 livelli, n = 2
Unità	µg/ml [µmol/l] (µg/ml x 3.96) = [µmol/l]
Livelli di calibrazione tipici	0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/ml [0.0, 19.8, 39.6, 79.2, 158.4 µmol/l] Ogni 30 giorni per ciascun lotto
Frequenza di calibrazione	• Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex® • In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità • Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio • Quando richiesto in base alle normative in vigore
Occorre effettuare una nuova calibrazione	
Coefficienti assegnati	C ₀ 600.0 C ₁ - 682.0 C ₂ -1.90 C ₃ 17.1 C ₄ 0.500

e. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.

Controllo qualità

Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità con concentrazioni note di fenitoina.

Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

Risultati: Lo strumento calcola e stampa automaticamente la concentrazione della fenitoina in µg/ml [µmol/l] utilizzando lo schema di calcolo illustrato nella Guida per l'operatore di Dimension®.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

Intervallo di misura analitica (AMR): 0.5 – 40.0 µg/ml [2.0 – 158.4 µmol/l]

È l'intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento che non sia parte integrante del processo di analisi abituale e sia equivalente all'intervallo di misura.

• I campioni con risultati superiori a 40.0 µg/dl [158.4 µmol/l] devono essere diluiti e rianalizzati.

Diluizione manuale: Diluire con il Calibratore per farmaci di livello 1 (0 µg/ml) o con siero privo di farmaco per ottenere risultati che rientrino nell'intervallo di misura. Inserire il fattore di diluizione. Ripetere l'analisi. La lettura che ne risulta è quella corretta per la diluizione.

Autodiluizione (AD): Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension®.

I risultati inferiori a 0.5 mg/ml [2.0 µmol/l] devono essere refertati come "inferiore a 0.5 mg/ml [2.0 µmol/l]" anziché con il valore numerico.

Limiti della procedura

Il sistema di refertazione dello strumento include messaggi di errore che avvertono l'operatore della presenza di guasti specifici. Tutti i fogli di referto che contengono tali messaggi di errore devono essere conservati per il follow-up. Per la risoluzione dei problemi fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®.

La seguente precisione con cinque test indica la possibilità di un cattivo funzionamento del sistema:

Concentrazione	SD
10.0 µg/ml [39.6 µmol/l]	> 1.0 µg/ml [3.96 µmol/l]
20.0 µg/ml [79.2 µmol/l]	> 1.7 µg/ml [6.7 µmol/l]

Sostanze interferenti

A un livello di lipemia (Intralipid®) di 1000 mg/dl [11.3 mmol/l] e superiore è stato generato un messaggio di avviso per il test, pertanto non è stato possibile determinare l'entità dell'interferenza.

Intralipid® è un marchio registrato di Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germania.

Intervallo terapeutico: Le concentrazioni terapeutiche di fenitoina variano significativamente nei singoli pazienti. L'intervallo da 10.0 a 20.0 µg/ml [39.6 – 79.2 µmol/l] per le concentrazioni di picco del farmaco indica livelli plasmatici o sierici efficaci per la maggior parte dei pazienti; alcuni individui tuttavia ricevono maggiore beneficio a concentrazioni al di fuori di questo intervallo. Concentrazioni superiori a 30.0 µg/ml [118.9 µmol/l] spesso si associano a sintomi tossici.¹⁰

Caratteristiche specifiche di prestazione¹

Materiale	Precisione²		
	Media	Deviazione standard (% CV)	
	µg/ml [µmol/l]	Intra-serie	Totale
Pool di siero	4.6 [18.2]	0.14 [0.55] (3.1)	0.32 [1.26] (7.1)
Pool di siero	32.4 [128.4]	0.60 [2.37] (1.9)	1.17 [4.63] (3.6)
Liquichek® TDM I	6.3 [24.9]	0.15 [0.59] (2.4)	0.42 [1.66] (6.7)
Liquichek® TDM II	13.3 [52.7]	0.37 [1.46] (2.8)	0.68 [2.69] (5.2)

- f. Tutti i test delle caratteristiche specifiche di prestazione sono stati condotti dopo aver eseguito le normali verifiche di controllo qualità dell'apparecchiatura. Fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension®.
- g. I campioni di ogni livello sono stati analizzati in duplicato, in due serie al giorno, per 20 giorni. Le deviazioni standard intra-serie e totali sono state calcolate con il metodo dell'analisi della varianza.

Liquichek® è un marchio registrato di Bio-Rad, ECS Division, Anaheim, CA 92806.

Comparazione dei metodi

Metodo comparativo	Statistiche di regressione³		Coefficiente di correlazione	n
	Pendenza	Intercetta µg/ml [µmol/l]		
Analizzatore clinico discreto aca®				
Siero/plasma	1.03	-0.58 [-2.3]	0.991	137
TDx®				
Siero/plasma	0.98	-2.14 [-8.5]	0.989	161

h. L'equazione del modello per le statistiche di regressione è: risultati del sistema Dimension® = [pendenza x (risultati del metodo comparativo)] + intercetta.

TDx® è un marchio registrato di Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL 60064.

Specificità

Interferenza HIL

È stata verificata l'interferenza sul metodo PTN in base alle linee guida del CLSI/NCCLS EP7-P: Il bias è definito come la differenza tra i risultati del campione di controllo (non contenente sostanze interferenti) e quelli del campione di test (contenente sostanze interferenti), espressa in percentuale. Un errore sistematico superiore al 10% viene considerato "interferenza".

Sostanza analizzata	Concentrazione del test	Concentrazione fenitoina	Bias¹
	Unità S.I.	µg/ml [µmol/l]	%
Emoglobina (emolisato)	1000 mg/dl	28.30 [112.1]	<10
	[0.62 mmol/l] (monomero)		
Bilirubina (non coniugata)	80 mg/dl	30.13 [119.3]	<10
	[1368 µmol/l]		
Lipemia (Intralipid®)	600 µmg/dl	30.35 [120.2]	<10
	[6.78 mmol/l]		

i. I risultati dell'analita non devono essere corretti in base a questo bias.

Sostanze non interferenti

Le seguenti sostanze non interferiscono con il metodo PTN, se presenti nel siero o nel plasma nelle quantità indicate. Le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori a 2 µg/ml [7.9 µmol/l] a una concentrazione di fenitoina di 20.0 µg/ml [79.2 µmol/l].

Sostanza	Concentrazione del test	Unità S.I.
Acetaminofene	200 µg/ml	1324 µmol/l
Acido acetilsalicilico	500 µg/ml	1.67 mmol/l
Amikacina	150 µg/ml	256 µmol/l
Amobarbital	100 µg/ml	442 µmol/l
Ampicillina	50 µg/ml	143 µmol/l
Acido ascorbico	30 µg/ml	170 µmol/l
Butabarbital	100 µg/ml	472 µmol/l
Caffeina	100 µg/ml	515 µmol/l
Carbamazepina	120 µg/ml	508 µmol/l
Cloramfenicolo	250 µg/ml	774 µmol/l
Clordiazepossido	20 µg/ml	67 µmol/l
Clorpromazina	50 µg/ml	157 µmol/l
Colesterolo	500 mg/dl	13.0 mmol/l
Cimetidina	100 µg/ml	397 µmol/l
Diazepam	20 µg/dl	70 µmol/l
Digossina	3.23 ng/ml	4.13 nmol/l
Etanolo	750 mg/dl	163 mmol/l
Etosuccimide	300 µg/ml	2.13 mmol/l
Eritromicina	200 µg/ml	272 µmol/l
5-etil-5-fenilidantoina	30 µg/ml	147 µmol/l
Fluoruro	10 µg/ml	26 µmol/l
Gentamicina	120 µg/ml	221 µmol/l
Idrossifenil-fenilidantoina (HPPH)	30 µg/ml	112 µmol/l
Ibuprofene	400 µg/ml	1939 µmol/l
Mefenitoina	250 µg/ml	1147 µmol/l
Mefobarbital	150 µg/ml	610 µmol/l
Metosuccimide	75 µg/ml	369 µmol/l
Nicotina	20 µg/ml	123 µmol/l
Nortriptilina	1000 ng/ml	3.8 nmol/l
2-fenil-2-etilmalonamide (PEMA)	100 µg/ml	485 µmol/l
Penicillina	800 µg/ml	2247 µmol/l
Pentobarbital	100 µg/ml	442 µmol/l
Fenobarbital	150 µg/ml	647 µmol/l
Primidone	100 µg/ml	459 µmol/l
Acido salicilico	50 mg/dl	3620 µmol/l
Secobarbital	50 µg/ml	210 µmol/l
Teofillina	250 µg/ml	1389 µmol/l
Acido valproico	500 µg/ml	3467 µmol/l

Sensibilità analitica: 0.4 µg/ml [2.0 µmol/l]

La sensibilità analitica rappresenta la concentrazione più bassa di fenitoina che possa essere distinta dallo zero. La sensibilità viene definita come il valore medio (n = 20) più due deviazioni standard al di sopra del Calibratore per farmaci di livello 1 (0.0 µg/ml [0 µmol/l]).

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.

Dimension®, aca® e Flex® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tutti i diritti riservati.

Dimension® clinical chemistry system

Flex® reagent cartridge

PTN

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2017-12.

Fecha de la edición 2019-04-01

Fenitoína

Uso previsto: El método PTN utilizado en el sistema de química clínica Dimension® es una prueba de diagnóstico *in vitro* diseñada para la medición de la fenitoína (dilatina, difenilhidantoína), un fármaco antiepiléptico, en suero y plasma humanos. Los resultados de las pruebas PTN se utilizan en el diagnóstico y el tratamiento de la sobredosis de fenitoína y para controlar los niveles de fenitoína y asegurarse de que el tratamiento es el adecuado.

La fenitoína se utiliza con frecuencia y resulta eficaz para todos los tipos de trastornos de convulsiones, salvo las crisis de ausencia.¹ Resulta útil en el tratamiento de las crisis de epilepsia parcial elemental (focal) o epilepsia parcial compleja (psicomotora, lóbulo temporal), pero no es eficaz en las crisis de ausencias típicas (petit mal).² En determinados casos, se utiliza para el tratamiento de arritmias cardíacas.¹

Debido a una importante variación de un paciente a otro y a la capacidad limitada del hígado para metabolizar la fenitoína, las concentraciones en sangre deben controlarse para obtener el máximo efecto anticonvulsivo. Una vez que el metabolismo se satura, pequeños cambios en las dosis pueden provocar cambios desproporcionados en la concentración en sangre y pueden causar grandes variaciones en las dosis necesarias para los pacientes.¹

Resumen: El método de la fenitoína se basa en una técnica de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica mejorado de partículas (PETINIA).

Principios del procedimiento: El método de la fenitoína es una técnica de inmunoensayo de inhibición turbidimétrica mejorado con partículas homogéneas (PETINIA) que utiliza un reactivo sintético de las partículas de fenitoína (PR) y un anticuerpo (AB) monoclonal específico de la fenitoína. La fenitoína presente en la muestra compite con las partículas por el anticuerpo, reduciendo así la tasa de agregación. De esta forma, la tasa de agregación es inversamente proporcional a la concentración de fenitoína en la muestra. La tasa de agregación se mide mediante lecturas turbidimétricas biométricas a 340 nm y 700 nm.



Reactivos

Pocillos ^a	Forma	Ingrediente	Concentración ^b	Origen
1, 2, 3	Líquido	Anticuerpo	40 µL ^c	Ratón, monoclonal
4, 5, 6	Líquido	Reactivo de partículas	40 µL ^c	
7, 8	Líquido	Tampón	290 µL	

- a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.
b. Valor nominal en la mezcla final de la reacción
c. El anticuerpo y el reactivo de partículas son un par correspondiente. El título de anticuerpos y la concentración de reactivo de partículas pueden variar de un lote a otro.

Riesgos y seguridad:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

¡Advertencia!
Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauciones: Las cubetas usadas contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Para uso diagnóstico *in vitro*

Preparación del reactivo: Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

Conservar a: 2 – 8 °C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados o no hidratados son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 3 días para los pocillos 1 – 6
7 días para los pocillos 7 – 8

Recogida de muestras y manipulación: El suero y el plasma pueden recolectarse utilizando los procedimientos recomendados para la recolección de muestras de sangre de diagnóstico, por venopunción.³

Las muestras separadas extraídas en tubos de recogida sin gel son estables durante 24 horas a temperatura ambiente, 2 días a 2 – 8 °C y 5 meses a -20 °C.⁴

Algunos estudios han demostrado que la estabilidad de la fenitoína está relacionada con las condiciones de almacenamiento y puede variar en función del tiempo, la temperatura y el tubo de recogida de sangre.^{3,6,7} Los estudios han mostrado tasas variables de absorción de fenitoína a través de la barrera de gel en las diferentes formulaciones de gel que hay disponibles.

La cantidad de absorción y las consiguientes consecuencias clínicas de este fenómeno están relacionadas directamente con el período de tiempo que se almacena el suero en el gel, el volumen de muestra encima del gel, la superficie del gel y la temperatura a la que se conserva la muestra.^{5,7,8}

Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.⁸

Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo.⁹ Las muestras deben estar libres de partículas.

Los anticoagulantes EDTA, el citrato y la heparina no interfieren con el método PTN en las concentraciones normales propias de los tubos de recogida de sangre.

Cada laboratorio debe determinar un protocolo adecuado de recogida/cronometraje de muestras.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de PTN, ref. DF64

Materiales necesarios pero no suministrados

Calibrador de fármacos, ref. DC22B
Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema Dimension® realiza de manera automática el muestreo,^d la dispensación de reactivos, la mezcla, la separación, el procesamiento y la impresión de resultados. Para más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

- d. El recipiente de la muestra (si no se trata de un tubo principal) debe tener la cantidad suficiente para contener el volumen de muestra necesario más el volumen muerto. No se requiere el llenado exacto del recipiente.

Condiciones del análisis

Volumen de muestra	4 µL
Volumen del tampón	290 µL
Volumen de reactivo de partículas	40 µL
Volumen del reactivo 3	40 µL
Volumen de diluyente	111 µL
Temperatura	37 °C
Longitud de onda	340 y 700 nm
Tipo de medición	Tasa turbidimétrica

Calibración

Intervalo de ensayo	0.5 – 40.0 µg/mL [2.0 – 158.4 µmol/L] ^g
Material de calibración	Calibrador de fármacos, ref. DC22B
Esquema de calibración	5 niveles, n=2
Unidades	µg/mL [µmol/L] (µg/mL x 3.96) = [µmol/L]
Niveles habituales de calibración	0.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 µg/mL [0.0, 19.8, 39.6, 79.2, 158.4 µmol/L]
Frecuencia de calibración	Cada 30 días para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	- Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex® - Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican. - Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio - Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales
Coefficientes asignados	C ₀ 600.0 C ₁ - 682.0 C ₂ -1.90 C ₃ 17.1 C ₄ 0.500

e. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

Control de calidad

Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de fenitoína.

Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula e imprime automáticamente la concentración de fenitoína en µg/mL [µmol/L] según el esquema de cálculo ilustrado en el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Rango de medición analítico (AMR): 0.5 – 40.0 µg/mL [2.0 – 158.4 µmol/L]

Se trata del rango de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual y es equivalente al intervalo del ensayo.

- Las muestras con resultados que superen los 40.0 µg/mL [158.4 µmol/L] deben repetirse con dilución.

Dilución manual: Realice las diluciones apropiadas con nivel 1 (0 µg/mL) de calibrador de fármacos o suero libre de fármacos para obtener resultados que estén dentro del intervalo de ensayo. Introduzca el factor de dilución. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución.

Autodilución (AD): Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.

Los resultados inferiores a 0.5 mg/mL [2.0 µmol/L] se registrarán como "menores de 0.5 mg/mL [2.0 µmol/L]" en lugar del valor numérico.

Limitaciones del procedimiento

El sistema de informes del instrumento contiene mensajes de error para avisar al usuario de fallos específicos de funcionamiento. Cualquier informe con dichos mensajes de error debe ser conservado para seguimiento. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® para la resolución de problemas.

Es posible que el sistema no funcione correctamente si se obtiene la siguiente precisión en cinco pruebas consecutivas:

Concentración	DE
10.0 µg/mL [39.6 µmol/L]	> 1.0 µg/mL [3.96 µmol/L]
20.0 µg/mL [79.2 µmol/L]	> 1.7 µg/mL [6.7 µmol/L]

Sustancias que causan interferencia

La lipemia (Intralipid®) a 1000 mg/dL [11.3 mmol/L] y superior activa un mensaje de informe de prueba; por tanto, la magnitud de la interferencia no se pudo determinar.

Intralipid® es una marca registrada de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania.

Rango terapéutico: Las concentraciones terapéuticas de fenitoína varían significativamente dependiendo de cada paciente. Un intervalo de 10.0 – 20.0 µg/mL [39.6 – 79.2 µmol/L] para los niveles máximos de fármacos indica unos niveles efectivos en plasma o suero para muchos pacientes. No obstante, las concentraciones óptimas para algunos pacientes se encuentran fuera de este intervalo. Las concentraciones superiores a 30.0 µg/mL [118.9 µmol/L] suelen asociarse con síntomas tóxicos.¹⁰

Características específicas de funcionamiento¹

Material	Precisión ^a		
	Media	Desviación estándar (%CV)	
	µg/mL [µmol/L]	Intra-ensayo	Total
Mezcla de sueros	4.6 [18.2]	0.14 [0.55] (3.1)	0.32 [1.26] (7.1)
Mezcla de sueros	32.4 [128.4]	0.60 [2.37] (1.9)	1.17 [4.63] (3.6)
Liquichek® TDM I	6.3 [24.9]	0.15 [0.59] (2.4)	0.42 [1.66] (6.7)
Liquichek® TDM II	13.3 [52.7]	0.37 [1.46] (2.8)	0.68 [2.69] (5.2)

f. Todas las pruebas de características específicas de funcionamiento fueron realizadas después de llevarse a cabo las verificaciones normales recomendadas de control de calidad del instrumento. (Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension®.)

g. Las muestras en cada nivel fueron analizadas por duplicado, dos veces al día, durante 20 días. Las desviaciones estándar intra-ensayo y totales fueron calculadas mediante el método de análisis de la varianza.

Liquichek® es una marca registrada de Bio-Rad, ECS Division, Anaheim, CA 92806.

Comparación del método				
Método comparativo	Estadística de Regresión ^b		Coeficiente de correlación	n
	Pendiente	Intersección µg/mL [µmol/L]		
Analizador clínico discreto aca®				
Suero/plasma	1.03	-0.58 [-2.3]	0.991	137
TDx®				
Suero/plasma	0.98	-2.14 [-8.5]	0.989	161

h. El modelo de la ecuación para los cálculos estadísticos de regresión es: resultados del sistema Dimension® = [pendiente x (resultados del método comparativo)] + intersección.

TDx® es una marca registrada de Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL 60064.

Especificidad

Interferencia HIL

Se evaluó la presencia de sustancias de interferencia con el método PTN de acuerdo con CLSI/NCCLS EP7-P. La deriva es la diferencia de resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Se considera interferencia una deriva superior al 10%.

Sustancia analizada	Concentración de la muestra Unidades (SI)	Concentración de fenitoína µg/mL [µmol/L]	Deriva ⁱ %
Hemoglobina (hemolizado)	1000 mg/dL [0.62 mmol/L] (monómero)	28.30 [112.1]	<10
Bilirrubina (no conjugada)	80 mg/dL [1368 µmol/L]	30.13 [119.3]	<10
Lipemia (Intralipid®)	600 mg/dL [6.78 mmol/L]	30.35 [120.2]	<10

i. Los resultados del analito no deben corregirse en función de esta deriva.

Sustancias que no causan interferencia

Las siguientes sustancias no interfieren con el método PTN si están presentes en el suero o el plasma en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes sistemáticas (derivas) debidas a estas sustancias son inferiores a 2 µg/mL [7.9 µmol/L] en concentraciones de fenitoína de 20.0 µg/mL [79.2 µmol/L].

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Acetaminofeno	200 µg/mL	1324 µmol/L
Ácido acetilsalicílico	500 µg/mL	1.67 mmol/L
Amikacina	150 µg/mL	256 µmol/L
Amobarbital	100 µg/mL	442 µmol/L
Ampicilina	50 µg/mL	143 µmol/L
Ácido ascórbico	30 µg/mL	170 µmol/L
Butabarbital	100 µg/mL	472 µmol/L
Cafeína	100 µg/mL	515 µmol/L
Carbamazepina	120 µg/mL	508 µmol/L
Cloranfenicol	250 µg/mL	774 µmol/L
Clordiazepóxido	20 µg/mL	67 µmol/L
Clorpromazina	50 µg/mL	157 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	13.0 mmol/L
Cimetidina	100 µg/mL	397 µmol/L
Diazepam	20 µg/dL	70 µmol/L
Digoxina	3.23 ng/mL	4.13 nmol/L
Etanol	750 mg/dL	163 mmol/L
Etosuximida	300 µg/mL	2.13 mmol/L
Eritromicina	200 µg/mL	272 µmol/L
5-etil-5-fenilhidantoína	30 µg/mL	147 µmol/L
Fluoruro	10 µg/mL	26 µmol/L
Gentamicina	120 µg/mL	221 µmol/L
Hidroxi-fenil-fenilhidantoína (HPPH)	30 µg/mL	112 µmol/L
Ibuprofeno	400 µg/mL	1939 µmol/L
Mefenitoína	250 µg/mL	1147 µmol/L
Mefobarbital	150 µg/mL	610 µmol/L
Metsuximida	75 µg/mL	369 µmol/L
Nicotina	20 µg/mL	123 µmol/L
Nortriptilina	1000 ng/mL	3.8 nmol/L
2-fenil-2-etilmalonamida (PEMA)	100 µg/mL	485 µmol/L
Penicilina	800 µg/mL	2247 µmol/L
Pentobarbital	100 µg/mL	442 µmol/L
Fenobarbital	150 µg/mL	647 µmol/L
Primidona	100 µg/mL	459 µmol/L
Ácido salicílico	50 mg/dL	3620 µmol/L
Secobarbital	50 µg/mL	210 µmol/L
Teofilina	250 µg/mL	1389 µmol/L
Ácido valproico	500 µg/mL	3467 µmol/L

Sensibilidad analítica: 0.4 µg/mL [2.0 µmol/L]

La sensibilidad representa la menor concentración de fenitoína que se puede distinguir de cero. La sensibilidad se define como el valor medio (n = 20) más dos desviaciones estándar por encima del nivel 1 de calibrador de fármaco (0.0 µg/mL [0 µmol/L]).

Clave de los símbolos: Véase el panel adyacente.

Dimension®, aca® y Flex® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Reservados todos los derechos.

Bibliography/Literatur/Bibliographie/Bibliografia/Bibliografia

1. Baer DM and Dito WR. Interpretations in Therapeutic Drug Monitoring, Educational Products Division, ASCP, Chicago, IL, 1981, pp 49, 141 (monitoring of anti-epileptic drugs) and pp 362-363 (key points for interpretation of drug concentrations).
2. Finn AL, and Taylor WJ. *Individualizing Drug Therapy*, Practical Applications of Drug Monitoring, Gross, Townsend, Frank, Inc., New York, NY, 1981, pp 63-85.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
4. Young DS. *Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests*, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 2007: p 714.
5. Parish RC and Alexander T. Stability of Phenytoin in Blood Collected in Vacuum Blood Collection Tubes, *Ther Drug Monit* 1990; 12: 85-89.
6. Dasgupta A, Dean R, Saldana S, Kinnaman G, and McLawhon R. Absorption of Therapeutic Drugs by Barrier Gels in Serum Separator Blood Collection Tubes, *AJCP* 1994; 101:4, 456-461.
7. Bergqvist Y, Eckerborn S, and Funding L. Effect of use of Gel-Barrier Sampling Tubes on the Determination of Some Anti-epileptic Drugs in Serum, *Clin Chem* 1984; 30: 465-466.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard – Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
10. Rall, TW and Schleifer, LS, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, MacMillan Publishing Co., New York, NY 1980, pp.448-455.

Symbols Key
Symbol Schlüssel
Explication des Symboles
Interpretazione simboli
Clave de los Símbolos

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril
	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
	Contents / Inhalt / Contenu / Contenido / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EFGS

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

