

INNOVANCE® D-Dimer

C€0197

Bara reviziei indică actualizarea versiunii anterioare.

Domeniu de utilizare

INNOVANCE® D-Dimer este un reactiv de diagnosticare in vitro pentru determinarea cantitativă, nestandardizată a produselor de degradare a fibrinei încrucișate (D-dimeri) pentru excluderea trombozei venoase profunde (DVT) și a embolismului pulmonar (PE) în conjuncție cu un model de evaluare a probabilității clinice pretestate (PTP) la pacienții ambulatorii care sunt suspecți de DVT sau PE, în plasma umană citrată sodic prin intermediul metodelor imunoturbidimetrice automate.

De asemenea, INNOVANCE® D-Dimer poate fi utilizat în asistarea la diagnosticarea și monitorizarea stărilor hipercoagulabile la pacienții cu risc sau cu semne de coagulopatie intravasculară diseminată (DIC) sau alte dereglări asociate cu hipercoagulabilitatea.

Rezumat și explicații

D-Dimer este un indicator global de activare a coagulării și fibrinolizei și, prin urmare, un marker indirect al activității trombotice. Acest produs de degradare a fibrinei încrucișate este format prin trombina cu acțiune secvențială, FXIII activat și plasmină. Mai întâi, trombina, generată atunci când se activează coagularea, convertește fibrinogenul în fibrină și activează FXIII. Apoi, FXIIIa încrucișează covalent domeniile D din monomerii de fibrină adiacenți. Ulterior, plasmina (formată pe suprafața fibrinei prin activarea plasminogenului) scindează fibrina de substrat în anumite locații, și când scindează fibrina încrucișată de FXIIIa, generează D-Dimer. Astfel, liza fibrinei încrucișate generează un amestec de produse de degradare a fibrinei mai mici și mai mari, care conțin D-Dimer, structura formată prin domeniile D adiacente încrucișate¹⁻³.

D-Dimer se elimină prin rinichi, iar sistemul reticulo-endotelial are un timp de înjumătățire a plasmei de aproximativ 8 ore. Niveluri reduse de D-Dimer se pot găsi în circulație în condiții fiziologice normale, în timp ce nivelurile crescute patologic se pot găsi în orice afecțiune asociată cu formarea fibrinei îmbunătățite, cum ar fi tromboembolismul, coagulopatia intravasculară diseminată (DIC), cancerul, intervențiile chirurgicale, sarcina, bolile inflamatorii și altele¹.

Aplicarea diagnosticului principal al testării D-Dimer se realizează în afara evenimentelor tromboembolice, precum tromboza venoasă profundă (DVT) sau embolismul pulmonar (PE) și a fost implementată în ghidul pentru diagnosticarea și gestionarea DVT și PE²⁻⁴. Testarea D-Dimer se recomandă pentru excluderea DVT și PE în conjuncție cu modelul de evaluare a probabilității clinice pretestare (PTP) la pacienții ambulatorii suspecți de VTE. Utilizarea unei limite de vârstă D-Dimer ajustată în funcție de vârstă la pacienții ambulatorii cu o vârstă mai mare de 50 ani (de ex., limita de vârstă ajustată = vârstă (ani) x 0,010 mg/l (utilizând testele D-Dimer cu o limită de 0,500 mg/l)) este considerată drept limită standard și crește utilitatea de diagnosticare a testului⁵.

Se observă o creștere generală a concentrației de D-Dimer care cauzează o specificitate redusă pentru excluderea VTE D-Dimer la pacienții cu istoric recent de intervenții chirurgicale, traume sau terapie trombolitică, la pacienții cu cancer, anevrism aortic, ciroză hepatică, sepsis sau infecții grave, precum și la pacienții în vârstă și pe durata sarcinii¹⁻³.

S-a constatat că valorile crescute persistente de D-Dimer cresc riscul de VTE recurent odată ce anticoagularea a fost oprită. Strategiile care încorporează evaluarea D-Dimer au potențialul de a

identifica subiecții pentru care tratamentul anticoagulant trebuie continuat sau întrerupt în siguranță^{6,7,8,9}.

Nivelurile de D-Dimer pot fi utile la diagnosticarea DIC. Au fost dezvoltate sisteme de punctaj care includ determinarea numărului de trombocite, a nivelului de fibrinogen și a timpului protrombinei, alături de nivelul de D-Dimer. Astfel de sisteme de punctaj sunt utile nu numai la diagnosticarea DIC, dar și la monitorizarea progresului acesteia^{2,3,10,11}.

Pe durata sarcinilor necomplicate, nivelurile de D-Dimer cresc odată cu durata de gestație; în al treilea trimestru, se observă cele mai ridicate niveluri¹². Utilizarea măsurătorii D-Dimer poate ajuta la stabilirea tratamentului anticoagulant în cazul pierderii recurente a sarcinii, asociată cu sindromul antifosfolipidic¹³.

La pacienții cu cancer, s-a constatat că nivelurile de D-Dimer sunt asociate cu riscul de dezvoltare a complicațiilor tromboembolice, precum și cu progresul maladiei^{14,15}.

Au fost descrise și alte aplicații ale testării D-Dimer în cardiologia preventivă, în conexiune cu ateroscleroza coronariană și carotidă, precum și cu boala aortică¹⁶.

Principiile procedurii

Particulele de polistiren acoperite covalent cu un anticorp monoclonal (8D3)¹⁹ formează agregate când sunt amestecate cu probe care conțin D-Dimer. Regiunea de legătură încrucișată a D-Dimer are o structură stereosimetrică, adică epitopul pentru anticorpul monoclonal apare de două ori. În consecință, un anticorp este suficient pentru a declanșa o reacție de agregare, care este apoi detectată turbidimetric prin creșterea turbidității.

Reactivi

Notă: INNOVANCE® D-Dimer poate fi utilizat pe analizoarele de coagulare automate.

Siemens Healthineers pune la dispoziție Ghiduri de referință (Fișe de utilizare) pentru mai multe analizoare de coagulare. Ghidurile de referință (fișele de utilizare) conțin informații privind manipularea și performanța specifice analizorului/analizei, care pot fi diferite față de informațiile din aceste Instrucțiuni de utilizare. În acest caz, informațiile cuprinse în Ghidurile de referință (fișele de utilizare) înlocuiesc informațiile conținute în aceste Instrucțiuni de utilizare. Vă rugăm să consultați și manualul de instrucțiuni oferit de producătorul aparatului!

Reactiv	Descriere	Depozitare	Stabilitate
INNOVANCE® D-Dimer			
REAGENT	Reactiv liofilizat conținând: - particule de polistiren acoperite cu anticorpi monoclonali la D-Dimer, soarece^a (reconstituit: 0,1 g/l) - Albumină, umană (reconstituit: 0,5 g/l) - Soluții tampon, conservanți	2–8 °C Poate fi utilizat până la data de expirare indicată pe etichetă dacă este păstrat fără a fi deschis.	2–8 °C: reconstituit, 4 săptămâni^b; ≤ –18 °C^c: reconstituit, 4 săptămâni^b
BUFFER	Lichid gata de utilizare conținând: soluții tampon/stabilizatori, agenți de conservare	2–8 °C Poate fi utilizat până la data de expirare indicată pe etichetă dacă este păstrat fără a fi deschis.	2–8 °C: după ce a fost deschis, 4 săptămâni^b; ≤ –18 °C^c: după ce a fost deschis, 4 săptămâni^b

Reactiv	Descriere	Depozitare	Stabilitate
SUPPLEMENT	Lichid gata de utilizare conținând: • reactiv de blocare heterofil (0,63 g/l) • Soluții tampon, conservanți	2–8 °C Poate fi utilizat până la data de expirare indicată pe etichetă dacă este păstrat fără a fi deschis.	2–8 °C: după ce a fost deschis, 4 săptămâni ^b ; ≤ –18 °C ^c : după ce a fost deschis, 4 săptămâni ^b
DILUENT	Lichid gata de utilizare conținând: • Soluții tampon, conservanți	2–8 °C Poate fi utilizat până la data de expirare indicată pe etichetă dacă este păstrat fără a fi deschis.	2–8 °C: după ce a fost deschis, 4 săptămâni ^b ; ≤ –18 °C ^c : după ce a fost deschis, 4 săptămâni ^b
CALIBRATOR	Reactiv liofilizat conținând: • plasmă umană • preparat D-dimer, uman^d (reconstituit: 5,0 mg/l FEU) • soluții tampon/stabilizatori, agenți de conservare	2–8 °C Poate fi utilizat până la data de expirare indicată pe etichetă dacă este păstrat fără a fi deschis.	15–25 °C: reconstituit, 4 ore ^b
EMPTY VIAL			

^a concentrația de anticorpi poate varia de la un lot la altul

^b flacon original închis

^c Nu recongelați după decongelare. Urmați instrucțiunile pentru congelare și decongelare din secțiunea „Pregătirea reactivilor”.

^d valoare nominală per flacon

Stabilitate în interiorul aparatului

Informațiile privind stabilitatea în interiorul aparatului sunt specificate în Ghidurile de referință (Fișele de aplicații) pentru diferitele analize de coagulare.

Avertismente și măsuri de precauție

A se utiliza numai pentru diagnostic *in-vitro*.

Pentru uz profesional în laborator.

Conform reglementării UE 2017/746, orice incident grav apărut în legătură cu dispozitivul trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru UE în care este stabilit utilizatorul și/sau pacientul.

Fișele tehnice de securitate (MSDS/SDS) sunt disponibile la adresa [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Pericol! INNOVANCE D-Dimer **REAGENT**

Ingredient periculos: Imidazol (4,81 % [w/w]).

H315: Provoacă iritarea pielii. **H318:** Provoacă leziuni oculare grave. **H360D:** Poate dăuna fătului.

P201: Procurați instrucțiuni speciale înainte de utilizare. **P264:** Wash hands thoroughly after handling. **P280:** Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței. **P308 + P313:** ÎN CAZ DE expunere sau de posibilă expunere: consultați medicul. **P305 + P351 + P338:** ÎN CAZ DE CONTACT CU OCHII: clătiți cu atenție cu apă timp de mai multe minute. Scoateți lentilele de contact, dacă este cazul și dacă acest lucru se poate face cu ușurință. Continuați să clătiți. **P310:** Sunați imediat la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic.





Pericol! INNOVANCE D-Dimer **DILUENT**

Ingredient periculos: Imidazol (0,332 % [w/w]).

H360D: Poate dăuna fătului.

P201: Procurați instrucțiuni speciale înainte de utilizare. **P280:** Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței. **P308 + P313:** ÎN CAZ DE expunere sau de posibilă expunere: consultați medicul.



Avertisment! INNOVANCE D-Dimer **CALIBRATOR**

Ingredient periculos: Azidă de sodiu (0,806 % [w/w]), masă de reacție a 5-cloro-2-metil-2H-izotiazol-3-onă / 2-metil-2H-izotiazol-3-onă (3:1) (0,00878 % [w/w]).

H317: Poate provoca o reacție alergică a pielii. **H412:** Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung.

P261: Evitați inspirarea prafului. **P280:** Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/echipament de protecție a feței. **P273:** Evitați eliberarea în mediu. **P302 + P352:** ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA: spălați cu multă apă și săpun. **P333 + P313:** În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: consultați medicul. **P362 + P364:** Scoateți îmbrăcăminte contaminată și spălați-o înainte de reutilizare. **P501:** Eliminați conținutul și recipientul în conformitate cu regulile locale, regionale și naționale.



ATENȚIE! RISC BIOLOGIC POTENȚIAL

INNOVANCE D-Dimer **REAGENT**, **INNOVANCE D-Dimer** **CALIBRATOR**

Fiecare donator sau unitate de donare a fost testat(ă) și s-a constatat că este negativ(ă) la virusul imunodeficienței umane (HIV) 1 și 2, virusul hepatitei B (HBV) și virusul hepatitei C (HCV), utilizând fie teste cu marcajul CE, fie teste aprobate de FDA în acest scop. Întrucât niciun test cunoscut nu poate oferi garanția completă a absenței agenților infecțioși, toate produsele umane derivate trebuie manipulate cu precauție corespunzătoare.

Atenție

INNOVANCE D-Dimer **REAGENT**, **INNOVANCE D-Dimer** **SUPPLEMENT**, **INNOVANCE D-Dimer** **CALIBRATOR**

Acest dispozitiv conține material de origine animală și trebuie manipulat ca un potențial purtător și transmitător de boli.

Conține azidă de sodiu ca agent de conservare. Azida de sodiu poate reacționa cu plumbul sau cuprul din instalații și se pot forma astfel azide de metal potențial explozive. Când aruncați produsul, spălați reactivii cu un volum mare de apă, pentru a preveni depunerea azidelor. Eliminarea în sistemele de scurgere trebuie realizată cu respectarea cerințelor de reglementare existente.

Eliminați materialele periculoase sau contaminate cu produse biologice în conformitate cu practicile instituției dumneavoastră. Eliminați toate materialele într-o manieră sigură, acceptabilă și respectând toate reglementările oficiale.

Rezumatul informațiilor privind siguranța și performanța (SSP) este disponibil în baza de date europeană a dispozitivelor medicale (vezi site-ul web public Eudamed:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). În cazul în care Eudamed nu este disponibil, SSP poate fi furnizat prin Siemens Healthineers la cerere.

Prepararea reactivilor

Toate componentele kitului sunt specifice lotului, cu excepția INNOVANCE D-Dimer **DILUENT**. Combinația de loturi diferite de cele specificate pentru un anumit kit poate determina rezultate incorecte.

Respectați instrucțiunile de pregătire înainte de utilizarea în conformitate cu tabelul de mai jos. Instrucțiunile de depozitare sunt detaliate în secțiunea „Reactivi”, pagina 2.

Instrucțiuni pentru pregătirea componentelor kitului

Instrucțiuni	REAGENT	BUFFER SUPPLEMENT / DILUENT	CALIBRATOR
Reconstituire	1. Dizolvați cu 4,0 ml apă distilată 2. Răsturnați de 3 ori 3. Lăsați flaconul în repaus timp de cel puțin 15 minute la 15–25 °C	Gata de utilizare	1. Dizolvați cu 1,0 ml apă distilată 2. Amestecați cu atenție evitând formarea de spumă 3. Lăsați flaconul în repaus timp de cel puțin 15 minute la 15–25 °C
Înainte de a pune în analizor	1. Amestecați bine (din nou) prin răsturnare de 3 ori 2. Evitați formarea spumei 3. Eliminați bulele	1. Evitați formarea spumei 2. Doar BUFFER : suspendați din nou precipitatele potențiale prin rotire ușoară. Orice precipitate reziduale după resuspendare nu afectează rezultatele testării 3. Eliminați bulele	1. Amestecați (din nou) cu atenție 2. Nu utilizați dacă proba conține un cheag vizibil
Alicotare (fracționare)	1. Amestecați bine (din nou) prin răsturnare de 3 ori 2. Alicotați într-un flacon gol furnizat cu același kit 3. Eliminați flacoanele goale dacă nu sunt utilizate până la consumarea completă a kitului	1. Alicotați într-un flacon gol furnizat cu kitul 2. Eliminați flacoanele goale dacă nu sunt utilizate până la consumarea completă a kitului	nedisponibil
Congelare și decongelare	1. Utilizați recipientul original sau flaconul gol furnizat cu kitul 2. Urmați instrucțiunile de depozitare din secțiunea „Reactivi”, pagina 2 3. Decongelați la 37 °C în decurs de 10 minute și amestecați cu grijă. După aceea, proba nu mai poate fi păstrată la 2–8 °C 4. Nu congelați din nou după decongelare		nedisponibil
Poziționarea pe sistem	Utilizați poziția indicată în Ghidurile de referință (Fișele de aplicații)		
Notă: Datele privind reconstituirea, deschiderea sau congelarea pot fi consultate pe eticheta flaconului utilizând spațiul liber încadrat			

Recoltarea și manipularea specimenului

Recoltarea specimenului

- Pentru testare, utilizați plasmă citrată săracă în trombocite.
- Obțineți plasma prin amestecarea cu atenție a 1 parte soluție citrat de sodiu (0,11 mol/l sau 3,2 %) cu 9 părți de sânge venos. Evitați formarea spumei.
- Puteți utiliza un recipient de recoltare vidat sau o seringă.

- După recoltarea sângelui, centrifugați tubul cu sânge timp de 15 minute la 1 500 până la 2 500 × g. Consultați directiva CLSI H21-A5²⁰ pentru mai multe detalii. Instrucțiunile producătorului pentru echipamentul de recoltare a probelor trebuie, de asemenea, respectate.
- Clarificați plasma tulbure încă o dată prin centrifugare la aproximativ 15 000 × g timp de 10 minute.

Depozitarea specimenului

Stabilitatea probelor:

15 până la 25 °C	4 ore
2 până la 8 °C	24 ore
≤ -18 °C	4 săptămâni ^e

^e Dacă sunt congelate în interval de 4 ore de la recoltarea sângelui.

Pregătirea probelor congelate

- Pregătirea alicotelor de plasmă congelată trebuie efectuată în conformitate cu directivele CLSI H21-A5²⁰; asigurați-vă că se utilizează plasmă sanguină săracă în plachete (număr plachete < 10 000/μl).
- Congelați plasma în interval de 4 ore de la recoltarea de sânge la ≤ -18 °C.
- Dezghețați plasma congelată în interval de 10 minute la 37 °C și omogenizați amestecând ușor, evitând formarea spumei
- Clarificați probele de plasmă tulbure prin centrifugare la aproximativ ~15 000 × g timp de 10 minute.
- Efectuați determinarea D-dimer în interval de 2 ore. Nu recongelați proba.

Procedură

Materiale furnizate

REF	Conținut		
OPBP03	INNOVANCE® D-Dimer		
	INNOVANCE® D-Dimer reagent INNOVANCE D-Dimer REAGENT	3 × →	4 ml
	INNOVANCE® D-Dimer buffer INNOVANCE D-Dimer BUFFER	3 ×	5 ml
	INNOVANCE® D-Dimer supplementary reagent INNOVANCE D-Dimer SUPPLEMENT	3 ×	2,6 ml
	INNOVANCE® D-Dimer Sample Diluent INNOVANCE D-Dimer DILUENT	3 ×	5 ml
	INNOVANCE® D-Dimer Calibrator INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR	2 × →	1 ml
	Empty vial EMPTY VIAL	1 ×	12 buc.
OPBP07	INNOVANCE® D-Dimer		
	INNOVANCE® D-Dimer reagent INNOVANCE D-Dimer REAGENT	6 × →	4 ml
	INNOVANCE® D-Dimer buffer INNOVANCE D-Dimer BUFFER	6 ×	5 ml
	INNOVANCE® D-Dimer supplementary reagent INNOVANCE D-Dimer SUPPLEMENT	6 ×	2,6 ml
	INNOVANCE® D-Dimer Sample Diluent INNOVANCE D-Dimer DILUENT	6 ×	5 ml
	INNOVANCE® D-Dimer Calibrator INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR	2 × →	1 ml

Materiale suplimentare necesare, dar nefurnizate

Articol	Descriere
[REF] OPDY03	INNOVANCE D-Dimer [CONTROLS] , INNOVANCE® D-Dimer Controls
[REF] OPBR03	INNOVANCE D-Dimer [DILUENT] , INNOVANCE® D-Dimer Sample Diluent
–	Apă distilată sau deionizată fără conservanți
–	Eprubete din plastic
–	Pipete pentru măsurarea precisă a 0,1 ml
Analizoare de coagulare ^f , precum:	• Analizor Atellica® COAG 360 • Analizor BCS® XP • Analizor SYSMEX CA-500/CA-600 Seria • Analizor SYSMEX CA-1500 • Analizor SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Analizor SYSMEX CS-2500 • Analizor SYSMEX CS-5100

^f Disponibilitatea analizoarelor poate varia în funcție de țară.

Vă rugăm să luați la cunoștință faptul că aplicațiile pe alte analizoare pot fi validate de producătorul aparatului în conformitate cu cerințele REGULAMENTULUI (UE) 2017/746 pe propria lor răspundere atât timp cât scopul vizat și performanța nu sunt modificate.

Efectuarea calibrării

Material de calibrare:	INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR]
Schemă de calibrare:	6 niveluri, n = 2 per nivel
Unități:	mg/l FEU (Unități de fibrinogen echivalente)
Niveluri de calibrare tipice:	INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR] este diluat automat de aparat. Nivelurile respective sunt definite de concentrația reală de INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR] după cum este prezentat în Tabelul de valori analitice, și prin setările de diluare specifice sistemului pentru calibrare.
Frecvență de calibrare:	Este necesară o nouă calibrare • pentru fiecare lot nou de reactivi INNOVANCE® D-Dimer. Utilizați INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR] furnizat numai cu kitul INNOVANCE® D-Dimer. • după o procedură de întreținere sau service majoră, dacă acest lucru este indicat de rezultatele de control al calității. • după cum este indicat în procedurile de control al calității din laborator. • atunci când se impune prin reglementările guvernamentale.

Controlul intern al calității

- INNOVANCE D-Dimer **[CONTROLS]** trebuie testate la cel puțin fiecare 8 ore în fiecare zi de testare și pentru fiecare flacon de reactiv pentru intervalul de măsurare respectiv, pentru a asigura funcționarea corectă a sistemului. Controlul intervalului de măsurare inferior este efectuat cu INNOVANCE D-Dimer **[CONTROL 1]** și pentru intervalul superior cu INNOVANCE D-Dimer **[CONTROL 2]**.
- Valorile de măsurare obținute trebuie să se încadreze în intervalele date în Tabelul de valori atribuite specific.
- Dacă valorile obținute se află în afara intervalelor, măsurarea trebuie repetată. Dacă sunt confirmate deviațiile, trebuie efectuată o nouă calibrare.
- Nu raportați rezultatele pacientului decât dacă motivul deviației rezultatelor de control a fost identificat și corectat!

Rezultate

- Rezultatele INNOVANCE® D-Dimer sunt furnizate în mg/l FEU.
- Rezultatele în mg/l FEU pot fi convertite în µg/ml FEU, µg/l FEU sau în ng/ml FEU conform exemplului de mai jos.

Exemplu de conversie a unităților

Rezultatul INNOVANCE® D-Dimer așa cum este raportat de către sistem (exemplu):	1,25 mg/l FEU
Rezultatul exemplului raportat este egal cu:	1,25 µg/ml FEU
Rezultatul în mg/l este convertit în µg/l sau ng/ml (factor 1 000):	1 250 µg/l FEU sau 1 250 ng/ml FEU

Interval de măsurare

Intervalul de măsurare depinde de aplicarea individuală a testului ca urmare a condițiilor aferente aparatului. Datele de performanță specifice aplicării sunt enumerate în Ghidurile de referință respective ale aparatelor.

Un interval de măsurare calibrat tipic este de 0,17 până la 4,40 mg/l FEU (de ex., sistemul BCS® XP). Probele cu un rezultat inițial în afara intervalului de măsurare pot fi diluate cu **DILUENT**. Sistemele BCS® XP efectuează automat o diluție a probei, rezultând într-un interval de măsurare extins, de până la 35,2 mg/l FEU.

Limite

S-a constatat că substanțele următoare interferează cu metoda INNOVANCE® D-Dimer peste nivelurile de concentrație oferite mai jos:

Colesterol peste 315 mg/dl (8,1 mmol/l), Dextran 40 peste 1 800 mg/dl. Medicamentele antibacteriene lipoglicopeptide (cum ar fi oritavancin) pot interfera cu testele D-Dimer. S-a constatat că oritavancinul poate crește concentrațiile de D-Dimer până la 72 ore după administrarea acestuia¹⁷.

Turbiditatea și particulele din probe pot interfera cu determinarea. Prin urmare, probele care conțin particule trebuie centrifugate timp de 10 minute la aproximativ 15 000 × g din nou înainte de testare.

Probele lipemice sau cele care conțin particule care nu pot fi clarificate prin centrifugare trebuie excluse de la testare.

Din cauza efectelor de matrice, probele de supraveghere între laboratoare (External Quality Assessment - Testare calitate externă; EQA) și probele de control pot genera rezultate care să difere de cele obținute prin alte metode. De aceea, poate fi necesară evaluarea acestor rezultate în relație cu valorile țintă specifice metodei.

Probele pacientului pot conține anticorpi heterofili (de ex. anticorpi umani anti-șoarece (HAMA) și factori reumatoizi) care pot reacționa în testările imunologice astfel încât să genereze un rezultat fals ridicat sau scăzut. Acest test a fost conceput pentru a reduce interferențele cauzate de anticorpii heterofili. Cu toate acestea, eliminarea completă a acestei interferențe pentru toate speciile recoltate de la pacienți nu poate fi garantată.

Într-un studiu reprezentativ, produșii de degradare a fibrinei (X, Y, D și E) au fost testați în conformitate cu directivele CLSI EP7-A2 cu următoarea reactivitate încrucișată: Produsele de degradare a fibrinogenului 2,0 până la 20,0 mg/l cu reactivitate încrucișată ≤ 2,5 %. Observație: % reactivitate încrucișată = concentrația D-dimer aparentă minus concentrația reală, împărțit la concentrația reactantului de încrucișare, multiplicat cu 100. Reactivitatea încrucișată observată a determinat o creștere a concentrațiilor aparente de D-Dimer.

Siemens Healthineers a aprobat utilizarea acestor reactivi pe diferite analizoare pentru a optimiza performanța produsului și pentru a îndeplini specificațiile acestuia. Vă rugăm să luați la cunoștință faptul că aplicațiile pe alte analizoare pot fi validate de producătorul aparatului în conformitate cu cerințele REGULAMENTULUI (UE) 2017/746 pe propria lor răspundere atât timp cât scopul vizat și performanța nu sunt modificate. Modificările efectuate de către utilizator nu sunt acceptate de către Siemens Healthineers întrucât acestea pot afecta performanța sistemului și rezultatele analizei. Utilizatorul are responsabilitatea de a aproba modificările aduse acestor instrucțiuni sau utilizării altor reactivi sau a altor analizoare, altele decât cele incluse în Fișele de aplicații Siemens Healthineers sau în aceste instrucțiuni de utilizare.

Rezultatele trebuie interpretate întotdeauna ținând cont de istoricul medical al pacientului, de tabloul clinic și de alte rezultate.

Diagnosticul clinic al DVT nu trebuie să se bazeze exclusiv pe rezultatul INNOVANCE® D-Dimer.

Un procent foarte scăzut de pacienți cu DVT poate genera rezultate cu D-Dimer sub limita de 0,50 mg/l FEU. Aceasta apare cel mai adesea la pacienții cu DVT distal¹⁸.

Pacienții cu PE subsegmental/periferic sau DVT distal pot avea un rezultat INNOVANCE® D-Dimer normal^{21,22}.

Solicitarea de excludere a embolismului pulmonar la pacienții cu rezultate PTP ridicate nu a fost determinată.

Datele de performanță clinică au fost stabilite pe o populație de pacienți externi. Prin urmare, rezultatele de performanță clinică nu trebuie extrapolate la populația de pacienți interni.

Valori preconizate

Într-un studiu realizat pe indivizi aparent sănătoși, în cadrul căruia s-a utilizat un lot specific de INNOVANCE® D-Dimer, au fost obținute următoarele valori:

	n	90 Percentilă
BCS®/Analizor BCS® XP	150	0,55 mg/l FEU

Intervalele de referință variază de la un laborator la altul în funcție de populația deservită, de tehnica, metoda, echipamentele și de lotul de reactiv folosit. De aceea, fiecare laborator trebuie să-și stabilească propriile intervale de referință sau să le verifice ori de câte ori una sau mai multe dintre variabilele menționate mai sus sunt modificate.

Creșterile concentrației de D-Dimer observată în legătură cu evenimentele tromboembolice pot fi variabile din cauza localizării, gradului de extensie și vârstei trombului. Prin urmare, un eveniment tromboembolic nu poate fi exclus cu certitudine doar pe baza unei concentrații crescute de D-Dimer aflate în intervalul de referință al indivizilor aparent sănătoși²³.

Caracteristici de performanță

Notă

Valorile menționate pentru caracteristicile specifice de performanță ale testului reprezintă rezultate tipice și nu trebuie privite ca specificații pentru INNOVANCE® D-Dimer.

Specificitate și reactivitate încrucișată

Într-un studiu reprezentativ, produșii de degradare a fibrinei (X, Y, D și E) au fost testați în conformitate cu directivele CLSI EP7-A2²⁵ cu următoarea reactivitate încrucișată:

Reactant încrucișare	concentrație	% reactivitate încrucișată
Prođuși de degradare a fibrinogenului	2,0–20,0 mg/l	≤ 2,5

% reactivitate încrucișată = concentrația D-Dimer aparentă minus concentrația reală, împărțit la concentrația reactantului de încrucișare, multiplicat cu 100²¹. Reactivitatea încrucișată observată a determinat o creștere a concentrațiilor aparente de D-dimer.

Precizie

Studiile de precizie au fost realizate cu sistemul BCS®/BCS® XP, după cum este descris în ghidul CLSI EP5-A2²⁴, utilizând INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** (plasma de control din intervalul normal) și INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2** (plasma de control din intervalul patologic) precum și 3 niveluri de concentrație ale plasmei umane, adică, normal, patologic scăzut și patologic ridicat.

Probă	n	Medie [mg/l FEU]	CV repetabilitate [%]	CV de precizie cu același dispozitiv/în cadrul labora- torului [%]
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 1	80	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 2	80	2,6	1,4	2,2

Probă	n	Medie [mg/l FEU]	CV repetabilitate [%]	CV de precizie cu același dispozitiv/în cadrul labora- torului [%]
probe combinate de plasmă normală	80	0,2	7,8	7,9
probe combinate de plasmă nivel inferior	80	0,8	3,4	4,5
probe combinate de plasmă nivel ridicat	80	3,6	1,5	2,6

Alte rezultate specifice sistemului sunt oferite în Ghidurile de referință respective (Fișe de aplicații). Reproducibilitatea a fost evaluată de Siemens Healthineers pentru INNOVANCE® D-Dimer în baza informațiilor disponibile public privind testarea eficacității din 2019/2020. S-a constatat că CV % mediu al reproducibilității globale a fost de < 15 % (probe normale) și < 12 % (probe patologice) incluzând factorii de variabilitate legați de lot, instrument, laborator și operator.

Compararea metodelor

Un studiu a fost efectuat pe un sistem BCS® XP pentru a compara testul INNOVANCE® D-Dimer cu Stratus® CS DDMR Test Pak și cu un alt test disponibil în comerț pentru măsurarea D-Dimer.

Rezultatele testului de regresie Passing-Bablok sunt rezumate în următorul tabel:

INNOVANCE® D-Dimer	n	Concentrație ⁹	Pantă	Interceptare	Coefficient de corelație
Stratus® CS DDMR	1 067	0,17–35,2 mg/l FEU	1,036	0,023 mg/l FEU	0,978
Test disponibil comercial	1 417	0,17–35,2 mg/l FEU	1,312	0,172 mg/l FEU	0,961

⁹ Concentrația intervalului probelor de plasmă investigate

Sensibilitatea și specificitatea privind diagnosticul

Utilitatea diagnosticului testului INNOVANCE® D-Dimer în vederea excluderii diagnosticului de tromboembolism venos (VTE) a fost validată într-un studiu de management prospectiv.

- Probele au fost colectate prospectiv de la pacienții externați suspectați de DVT/PE în patru locații diferite. Pacienții cu tratament anticoagulant terapeutic sau profilactic și femeile însărcinate au fost excluși de la studiu. Diagnosticul de DVT și/sau PE a fost confirmat prin aplicarea algoritmilor de diagnosticare aprobați, inclusiv evaluarea probabilității de pretestare și/sau aplicarea metodelor de imagistică. Pacientul a fost urmărit la 3 luni. Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 18 și peste 90 ani, cu majoritatea pacienților cu peste 61 ani.
- Prevalența VTE a fost de 21 % în populația studiată.
- Probele au fost păstrate la congelator până la analiza ulterioară.
- Rezultatele INNOVANCE® D-Dimer au fost analizate utilizând o limită clinică de 0,50 mg/l FEU, unde un rezultat ≥ 0,50 mg/l FEU a fost considerat pozitiv, iar un rezultat de < 0,50 mg/l FEU a fost considerat negativ.

Performanța testului este rezumată în următorul tabel. Două probe testate cu INNOVANCE® D-Dimer ca având rezultat fals negativ consecvent în toate analizoarele au provenit de la pacienții diagnosticați cu DVT distal. De asemenea, aceste probe au fost testate cu rezultat fals negativ folosind două metode de comparație.

Sistem	Valoare predeterminată [mg/l FEU]	Sensibilitate diagnostic/LCL [%]	Specificitate diagnostic/LCL [%]	Valoare (NPV)/LCL predictivă negativă [%]	Probă nr. =
Analizor BCS®/ BCS® XP	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1 425
Analizor Atellica® COAG 360	0,50	98,9 / 94,8	36,6 / 33,0	99,5 / 97,6	586 ^h
Analizor SYSMEX CA-1500	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1 425
SYSMEX CA-560 Sistem SYSMEX CA-660	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1 425

LCL = limită de încredere inferioară 95 %. Conceptul studiului este descris în publicațiile respective^{26,27}.

Pentru valorile specifice SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 și SYSMEX CS-5100 ale sistemului, consultați ghidurile de referință specifice sistemului (Fișe de aplicații). Datele de performanță pentru excluderea DVT și PE cu sistemele SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 și SYSMEX CS-5100 au fost evaluate conform ghidului CLSI H59-A³⁴.

^h Au fost utilizate diferite populații de studiu atât pentru sistemul SYSMEX CS, cât și pentru sistemul Atellica® COAG 360.

Interferență

- Metoda D-Dimer a fost evaluată pentru interferență în conformitate cu ghidul CLSI EP7-A2²⁵.
- Tendința este diferența în rezultate între proba de control (fără interferență) și proba test (care conține interferența) exprimate în procente. Tendința care depășește 10 % este considerată interferență.
- Interferența potențială de către bilirubină, hemoglobină și lipide este descrisă în Ghidurile de referință (Fișe de aplicații) specifice analizoarelor.
- În cazuri izolate, reacții nespecifice pot avea loc independent de concentrația de D-Dimer. Prin urmare, în anumite cazuri diluarea probei poate genera rezultate aberante²⁸.

Substanță testată (Analizor BCS®/ BCS® XP)	Concentrație substanță	Unități S.I.	Concentrație de D-Dimer	Tendință ⁱ [%]	Concentrație de D-Dimer	Tendință ⁱ [%]
Hemoglobină (hemolizat)	200 mg/dl	124 μmol/l	0,29 mg/l	3,4	2,43 mg/l	1,2
Bilirubină (neconjugat)	60 mg/dl	1 026 μmol/l	0,29 mg/l	– 3,3	2,56 mg/l	0,8
Trigliceride (emulsie comercială)	600 mg/dl	6 840 μmol/l	0,28 mg/l	– 3,6	2,32 mg/l	0,4

ⁱ Rezultatele analitului nu trebuie corectate pe baza acestei tendințe.

Substanțe care nu interferează

Următoarele substanțe nu interferează cu metoda INNOVANCE® D-Dimer atunci când sunt prezente în plasmă în concentrațiile indicate. Lipsa de acuratețe (tendințele) cauzată de aceste substanțe este mai mică de 10 % la concentrații D-Dimer de 0,45 până la 0,55 mg/l.

Substanță	Concentrație test	Unități S.I.
Acetaminofen	20 mg/dl	1 324 μmol/l
Acid acetilsalicilic	60 mg/dl	3,33 mmol/l

Substanță	Concentrație test	Unități S.I.
Amikacină	15 mg/dl	256 μmol/l
Ampicilină	5,3 mg/dl	152 μmol/l
Acid ascorbic	5,0 mg/dl	284 μmol/l
Cofeină	6,0 mg/dl	308 μmol/l
Captopril	20 mg/dl	922 μmol/l
Carbamazepină	3,0 mg/dl	127 μmol/l
Cloramfenicol	5,0 mg/dl	155 μmol/l
Clordiazepoxidă	1,0 mg/dl	33,3 μmol/l
Clorpromazină	0,2 mg/dl	6,3 μmol/l
Cimetidină	2,0 mg/dl	79,2 μmol/l
Ciclosporină A	35 mg/dl	291 μmol/l
Sodiu dalteparină (anti-factor Xa) ²⁹	5 UI/ml	n.a.
Dextran 40	1 800 mg/dl	n.a.
Diazepam	0,5 mg/dl	18 μmol/l
Digoxină	5 ng/ml	6,4 nmol/l
Eritromicină	6,0 mg/dl	81,6 μmol/l
Etanol	400 mg/dl	86,8 mmol/l
Etosuximidă	25 mg/dl	1 770 μmol/l
Furosemid	6,0 mg/dl	181 μmol/l
Gentamicină	12 mg/dl	251 μmol/l
Heparină, amoniu- ³⁰	3 U/ml	n.a.
Heparină, litiu- ³⁰	3 U/ml	n.a.
Heparină, sodiu- ³⁰	3 U/ml	n.a.
Ibuprofen	50 mg/dl	2 425 μmol/l
Lidocaină	1,2 mg/dl	51,2 μmol/l
Clorură de litiu	2,3 mg/dl	3,2 mmol/l
Nicotină	0,1 mg/dl	6,2 μmol/l
Penicilină G ³¹	25 U/ml	n.a.
Pentobarbital	8,0 mg/dl	354 μmol/l
Fenobarbital	10 mg/dl	431 μmol/l
Fenitoină	5,0 mg/dl	198 μmol/l
Primidonă	4,0 mg/dl	183 μmol/l
Propoxifenă	0,2 mg/dl	6,1 μmol/l
Propranolol	0,5 mg/dl	19 μmol/l
Teofilină	4,0 mg/dl	222 μmol/l
Acid valproic	50 mg/dl	3 472 μmol/l
Warfarină	11 mg/dl	357 μmol/l

Interferențe endogene

Următoarele substanțe nu interferează cu metoda INNOVANCE® D-Dimer atunci când sunt prezente în plasmă în concentrațiile indicate. Au fost efectuate studii fie prin adăugarea interferentului, fie prin efectuarea studiilor mixte cu probe conținând interferenți cu o concentrație scăzută, și respectiv ridicată. Recuperarea a fost în intervalul de $100 \pm 10\%$.

Substanță	Concentrație test	Unități S.I.
Creatinină	30 mg/dl	2 655 $\mu\text{mol/l}$
Albumină	6 g/dl	60 g/l
Colesterol	315 mg/dl	8,1 mmol/l
Factori reumatoizi ³²	1 330 UI/ml	n.a.
Fibrinogen	10 g/l	29,4 $\mu\text{mol/l}$
Uree	500 mg/dl	83,3 mmol/l
Acid uric	20 mg/dl	1,2 mmol/l
Imunoglobulină G (IgG)	5 g/dl	50 g/l

Recuperare

Recuperarea unui amestec de probe cu concentrație redusă și ridicată a fost în intervalul 94 până la 105 %, valoarea medie a recuperării fiind de 98 %.

Excesul de antigen

Metoda INNOVANCE® D-Dimer nu prezintă un efect paradoxal la concentrație ridicată până la valoarea de 500 mg/l D-Dimer.

Limita de detecție

Într-un studiu cu o aplicație pe sistemul BCS® XP, limita de detecție (LoD - concentrația cea mai redusă care poate fi detectată în mod fiabil) pentru D-dimer este de 0,05 mg/l FEU. Aceasta a fost considerată a fi în conformitate cu ghidul CLSI EP17-A³³ și cu proporțiile de rezultate fals pozitive (α) mai mici de 5 % și de rezultate fals negative (β) mai mici de 5 %; în baza a 16 determinări, cu 4 probe blanc și 4 probe cu concentrație redusă. Limita de blanc (LoB) reprezintă concentrația maximă aparentă pentru o probă blanc; este de 0,02 mg/l FEU.

Asistență tehnică

Pentru asistență clienți, contactați distribuitorul sau furnizorul dvs. local de asistență tehnică.
siemens-healthineers.com

Versiune curentă a Fișelor de aplicații

INNOVANCE® D-Dimer se poate utiliza în combinație cu diverse analizoare automate de coagulare. Siemens Healthineers pune la dispoziție Ghiduri de referință/Fișe de aplicații pentru analizoarele de coagulare indicate în secțiunea „Materiale suplimentare necesare, dar nefurnizate”, pagina 7 la linkul dedicat de mai jos:

siemens-healthineers.com/rg

Având în vedere că Siemens Healthineers monitorizează în mod continuu performanța și siguranța produsului, utilizatorilor li se cere să se asigure că folosesc versiunea corectă a instrucțiunilor aferente loturilor de produse utilizate. Verificați periodic disponibilitatea unor noi revizii de etichete electronice pentru a garanta utilizarea în siguranță a produsului.

Numărul de versiune al instrucțiunilor de utilizare (IFU) este indicat pe fiecare etichetă de pe cutia produsului. Siemens Healthineers garantează că toate loturile de produse ce au același număr de versiune IFU sunt compatibile cu etichetele electronice furnizate prin intermediul
siemens-healthineers.com/eIFU.

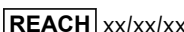
Referințe

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673-82.
2. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420.
3. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem.* 2011;57(9):1256-62.
4. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
5. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new Ddimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and ageadjusted cut-offs. *Am J Emerg Med.* 2019;37(1):33-7
6. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A. et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1499-502.
7. Prandoni P. The Optimal Duration of Anticoagulation in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:89-100.
8. Zhang L, Long Y, Xiao H, et al. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol.* 2018 May 27.
9. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica.* 2008;93:900-7
10. Suzuki K, Wada H, Imai H, et al., for the Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16:1442-4.
11. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, et el. Evaluation of the Innovance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):91-7.
12. Khalafallah AA, Morse M, Al-Barzan AM, et al. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res.* 2012;130(3):e171-7.
13. Bao SH, Sheng SL, Liao H, et al. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6).
14. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 2018;5(7):e289-e298.
15. Dai H, Zhou H, Sun Y, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep.* 2018;9(5):453-457.
16. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(3):175-84.
17. ORBACTIV (The Medicines Co.), Manufacturer information. Labels for NDA 206334 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
18. Lowe GDO. Fibrin D-Dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med.* 2005;5:387-98.
19. Holvoet P, Stassen JM, Hashimoto Y, et al. Binding properties of monoclonal antibodies against human fragment D-Dimer of cross-linked fibrin to human plasma clots in an in vivo model in rabbits. *Thromb Haemost.* 1989;61:307-3.
20. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
21. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, et al. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16:517-23.

22. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJR, et al. Rapid ELISA assay for plasma D-Dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism, A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost.* 2000;84:156-9.
23. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-Dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1993;70:408-13.
24. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
25. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-20.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-35.
28. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC, et al. A comparative evaluation of ELISAs for D-Dimer and related fibrin(ogen) degradation products. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993;4:537-49
29. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay - European Pharmacopeia Biological Reference Preparation. *Pharmeuropa Bio.* 2004:59-76.
30. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2321 USP Heparin Sodium reference standard. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
31. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2933 USP Penicillin G Potassium reference standard.
32. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, et al. International reference preparation of rheumatoid arthritis Serum. *Bull Wld Hlth Org.* 1970;42:311-8
33. CLSI. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document **EP17-A** [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
34. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document **H59-A** [ISBN 1-56238-747-2]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

Descrierea simbolurilor

Următoarele simboluri pot apărea pe eticheta produsului:

	A nu se reutiliza		A se utiliza până la data
	Cod lot		Număr de catalog
	Atenție, consultați documentele însoțitoare		Producător
	Reprezentanță autorizată în Comunitatea Europeană		Conține suficientă substanță pentru <n> teste
	Riscuri biologice		Dispozitiv medical pentru diagnostic <i>In Vitro</i>
	Limitele de temperatură		A se consulta instrucțiunile de utilizare
	Nesteril		Marcaj CE
	Marcaj CE cu numărul de identificare al organismului notificat Numărul de identificare al organismului notificat poate varia.		Conținut
	Volum reconstituit		Nivel
	A se proteja de lumina solară și de căldură		Avertisment
	Pericol		Dispozitiv care se eliberează numai în baza unei prescripții medicale (numai în SUA)
	Cod de bare pentru identificarea dispozitivului (UDI)		Numărul de autorizare REACH

Informații legale

Atellica, BCS, INNOVANCE și Stratus sunt mărci comerciale ale Siemens Healthineers.

SYSMEX este o marcă comercială a SYSMEX CORPORATION.

Toate celelalte mărci comerciale sunt deținute de proprietarii respectivi.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Toate drepturile rezervate.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com