
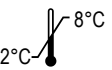


## DaraEx plus

Tento návod k použití platí pro všechny aktuální šarže přípravku DaraEx plus.

Verze 10.1\_CS\_CE, 2024-07-02

	Až 30 testů na obalovou jednotku (300 µl)
	Skladujte při teplotě 2...8°C

**Důležité upozornění!**

Jakákoli závažná událost, ke které došlo v souvislosti s tímto IVD, musí být nahlášena výrobci a příslušnému orgánu členského státu, ve kterém je uživatel a/nebo pacient usazen.

**1. Úvod****1.1. Přehled**

Tento návod k použití popisuje použití přípravku imusyn's

**neutralizátor protilátek anti-CD38 (DaraEx plus)**

k inhibici aglutinačního účinku protilátek anti-CD38 Daratumumabu, Isatuximabu a Felzartamabu v nepřímém anti-human globulinovém testu (IAT). Protilátky anti-CD38 interferují s křížovou zkouškou, vyhledáváním protilátek a identifikací protilátek v IAT, což vede k falešně pozitivním reakcím. Tato interference se může objevit až 6 měsíců po posledním podání léku<sup>1</sup>.

**1.2. Princip testu**

DaraEx plus maskuje CD38 na povrchu červených krvinek, čímž zabraňuje vazbě protilátek anti-CD38 Daratumumabu, Felzartamabu a Isatuximabu a vyvolání aglutinace.

**1.3. Určený účel**

DaraEx plus je diagnostická pomůcka pro eliminaci interference terapeutických protilátek anti-CD38 (daratumumab, isatuximab a felzartamab) při stanovení nepravidelných protilátek v IAT. DaraEx plus je určen pro manuální použití se systémy gelových karet. Přípravek DaraEx plus smí používat pouze kvalifikovaný personál v souladu s platnými místními pokyny a není určen k použití pacienty nebo na nich. DaraEx plus neposkytuje kvalitativní, semikvantitativní ani kvantitativní informace o protilátkách anti-CD38 ve vzorku pacienta.

**2. Materiály a vybavení****2.1. Komponenty**

DaraEx plus **DaraEx plus** Fab fragment protilátky anti-CD38, celkový objem 300 µl na obalovou jednotku, koncentrace proteinu ≥ 5 mg/ml, konzervováno 0,1% ProClin® 300



POZOR!

Může vyvolat alergickou kožní reakci (H317). Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky (H412). Používejte ochranné rukavice (P280). Při podráždění kůže nebo vyrážce: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření (P333+P313). Odstraňte obsah/obal v souladu s místními/regionálními/národními/mezinárodními předpisy (P501).

Bezpečnostní list (SDS) je k dispozici na [imusyn.de/IFU](https://www.imusyn.de/IFU).

**2.2. Skladování, doba použitelnosti a likvidace**

Skladujte při teplotě 2...8°C. Při dodržení podmínek skladování lze přípravek **DaraEx plus** používat až do data expirace **etiketě** na primárním obalu a v analytickém certifikátu. **DaraEx plus** a jeho obaly musí být řádně zlikvidovány v souladu s místními předpisy.



Nezamrazujte **DaraEx plus**. Reaktivitu zmrazeného nebo zmrazeného a následně rozmrazeného přípravku **DaraEx plus** nelze zaručit. Příslušný obal musí být okamžitě zlikvidován!

**2.3. Materiály a vybavení dodané uživatelem**

Materiály a vybavení	Dodavatel
- ID-Card LISS/Coombs - Příprava testovacích buněk pro ID System	Bio-Rad
- <b>MTS™ Anti-IgG Card</b> - Příprava zkušebních buněk pro systém MTS	Ortho Clinical Diagnostics
- Kontrola procesu <b>PC</b> např. Dara-PC nebo 0,5 mg/ml daratumumabu v NaCl nebo známý a jinak nereaktivní vzorek obsahující daratumumab	Nepoužije se / imusyn

Materiály a vybavení	Dodavatel
<i>Případně</i> - Reakční nádoby, PP	Více dodavatelů
<i>Případně</i> - <b>NaCl</b>	Více dodavatelů
- odstředivka pro gelové karty nebo pracovní stanice odpovídající použitému systému gelových karet	Bio-Rad / Ortho Clinical Diagnostics
- Inkubátor, 37°C	Více dodavatelů
- Pipety a pipetovací špičky	Více dodavatelů
- Stolní odstředivka	Více dodavatelů

Poznámka: Všechny materiály a zařízení označené konkrétním výrobcem byly validovány pro použití s **DaraEx plus**.

**3. Příprava a použití**

Při všech činnostech je třeba dbát na to, aby nedošlo ke kontaminaci. Použitá činidla je třeba před použitím uvést na pokojovou teplotu.

**DaraEx plus** je čirý a bezbarvý roztok. Nepoužívejte **DaraEx plus**, pokud se jeho barva změnila nebo pokud je roztok zakalený!



**DaraEx plus** používejte pouze v nepoškozeném primárním obalu! Poškozené obaly **DaraEx plus** musí být řádně zlikvidovány podle místních předpisů.

**3.1. Příprava vzorků**

Nepoužívejte hemolytické nebo lipemické vzorky séra nebo plazmy. Plazmu lze odebírat s použitím antikoagulantů CPD-A, citrátu nebo EDTA. Částice, agregáty nebo zbytky fibrinu musí být před testováním odstraněny, aby se předešlo nespecifickým výsledkům. **Připravte a skladujte vzorky červených krvinek a séra nebo plazmy podle pokynů výrobce nebo místních zásad a/nebo národních směrnic.** Musí být rovněž dodržena omezení výrobce gelové karty týkající se materiálu vzorku.



Lidské vzorky jsou potenciálně infekční. Se vzorky je třeba zacházet v souladu s místními pokyny a přijmout vhodná ochranná opatření.

**3.2. Expresní protokol**

Tento protokol použijte pro 0,8% přípravky z červených krvinek (např. panely testovacích buněk nebo přípravky připravené z koncentráту červených krvinek).

**3.2.1. Ošetření testovaných buněk**

K 1 objemu **červených krvinek** (0,8 %) přidejte 0,2 objemu přípravku **DaraEx plus**, např. k 50 µl buněk přidejte 10 µl přípravku **DaraEx plus**. Buňky lze použít okamžitě, přidavek lze provést přímo v gelové kartě nebo v samostatné reakční nádobě.



Koncentrace testovacích buněk je rozhodující! Buňky s koncentrací nad 0,8 % potřebují vyšší objem přípravku **DaraEx plus** (s. část 3.3)!

**3.2.2. Testovací postup**

Buňky ošetřené přípravkem **DaraEx plus** použijte v systému IAT podle pokynů výrobce.

Kromě vzorků by měl být zahrnut i počítač pro kontrolu procesu **PC**. Pokud je buňka po ošetření přípravkem **DaraEx plus** stále aglutinována vzorkem, je povinné testovat postiženou buňku pomocí **PC** nebo opakovat test se vzorkem v alternativním protokolu (oddíl 3.3). Použijte **PC** jako vzorek. Test s **PC** je úspěšný, pokud nedojde k aglutinaci s buňkami ošetřenými přípravkem **DaraEx plus**.



Pořadí pipetování je rozhodujícím faktorem! Ošetření buněk přípravkem **DaraEx plus** (oddíl 3.2.1) musí proběhnout před přidáním vzorku nebo **PC** do IAT (oddíl 3.2.2)!

**3.3. Alternativní protokol**

Použijte tento protokol přímo nebo pokud expresní protokol neposkytl uspokojivé výsledky. Je použitelný pouze pro 1,6% přípravky z červených krvinek.

### 3.3.1. Příprava testované buňky

Připravte 1,6% červené krvinky podle místních pokynů pro přípravu červenýchrvinek. Například odstředte 50 µl 0,8% červenýchrvinek po dobu 5 minut při 1000xg a odeberte 25 µl supernatantu. Resuspendované krvinky mají koncentraci 1,6 %.

### 3.3.2. Ošetření testovaných buněk

K 1 objemu červenýchrvinek (1,6 %) přidejte stejný objem přípravku **DaraEx plus** (konečná koncentrace buněk 0,8 %), např. k 25 µl buněk přidejte 25 µl přípravku **DaraEx plus**. Buňky lze použít okamžitě, přídavek lze provést přímo v gelové kartě nebo v samostatné reakční nádobě.

### 3.3.3. Testovací postup

Buňky ošetřené přípravkem **DaraEx plus** použijte v systému IAT podle pokynů výrobce.

Kromě vzorků by měla být zahrnuta kontrola procesu **PC**. Pokud je buňka po ošetření přípravkem **DaraEx plus** stále aglutinována vzorkem, je povinné testovat postiženou buňku pomocí **PC**. Použijte **PC** jako vzorek. Test s **PC** je úspěšný, pokud nedojde k aglutinaci s buňkami ošetřenými přípravkem **DaraEx plus**.



Pořadí pipetování je rozhodujícím faktorem! Ošetření buněk přípravkem **DaraEx plus** (oddíl 3.3.2) musí proběhnout před přidáním vzorku nebo **PC** do IAT (oddíl 3.3.3)!

## 4. Analýza a řešení problémů

### 4.1. Analýza

Ošetření testovaných buněk přípravkem **DaraEx plus** by mělo ve většině případů zcela potlačit aglutinaci způsobenou protilátkami anti-CD38. IAT lze vyhodnotit, jako by ve vzorku nebyla přítomna žádná protilátka anti-CD38.

Buňky ošetřené přípravkem **DaraEx plus** by neměly reagovat s **PC**. Pokud buňky aglutinují s **PC** i se vzorkem, je výsledek testu neplatný a nelze jej použít.

### 4.2. Řešení problémů

Problém	Možná příčina	Řešení
Buňky ošetřené přípravkem <b>DaraEx plus</b> jsou aglutinovány vzorkem, ale nikoli <b>PC</b> .	Neúplná inhibice aglutinace zprostředkovaná terapeutickými protilátkami anti-CD38	Pokud byl postup proveden podle oddílu 3.2, upravte koncentraci zkušebních buněk na 1,6 % a opakujte zkoušku podle oddílu 3.3.
	Nepravidelné protilátky ve vzorku.	Vyhodnoťte IAT, jako by ve vzorku nebyla přítomna žádná protilátka anti-CD38 (oddíl 4.1).
	Koncentrace protilátek anti-CD38 ve vzorku je příliš vysoká.	Viz oddíl 5.1 Omezení.
Buňky ošetřené přípravkem <b>DaraEx plus</b> jsou aglutinovány <b>PC</b> i vzorkem.	Špatné pořadí pipetování (přidání <b>DaraEx plus</b> po přidání <b>PC</b> nebo vzorku do buněk nebo společně s ním).	Ujistěte se, že <b>PC</b> a vzorek jsou přidány po ošetření buněk přípravkem <b>DaraEx plus</b> .
	Neúplná inhibice aglutinace zprostředkovaná terapeutickými protilátkami anti-CD38.	Zkontrolujte, zda byl postup proveden podle pokynů, a v případě potřeby test opakujte.  Pokud byl postup proveden podle oddílu 3.2, upravte koncentraci zkušebních buněk na 1,6 % a opakujte zkoušku podle oddílu 3.3.
	Expresí CD38 na použitých testovaných buňkách je příliš vysoká.	Pokud je to možné, zopakujte test s použitím jiných zkušebních buněk.

Dodržujte také pokyny výrobce gelové karty týkající se ošetření chyb a omezení postupu! Pro technickou podporu se můžete obrátit také na výrobce (kontakt viz níže).

## 5. Omezení a specifická charakteristika

### 5.1. Omezení

**DaraEx plus** byl testován se standardními objemy v uvedených systémech gelových karet. Použití jiných objemů než těch, které jsou uvedeny v návodu k použití výrobců gelových karet, zejména použití vyšších objemů vzorků, může vést k neúplné inhibici interference protilátek anti-CD38. Použití jiných systémů gelových karet nebo metod IAT než těch, které jsou uvedeny v oddíle 2.3 může způsobit falešné výsledky, a proto je musí uživatel předem validovat.

Vzorky od pacientů s vysokou hladinou volné protilátky anti-CD38, např. pacientů nedávno léčených terapeutickými protilátkami anti-CD38, nebo buněk s vysokou expresí CD38 nemusí být plně inhibovány.

Přípravek **DaraEx plus** byl validován pouze s ohledem na inhibici aglutinace protilátkami anti-CD38 uvedenými v oddíle 1.1. Inhibice jiných protilátek, včetně jiných protilátek anti-CD38, přípravkem **DaraEx plus** nebyla testována.

Nedodržení tohoto **návodu k použití** může vést k chybným výsledkům. Zejména použití většího počtu buněk nebo buněk o vyšší koncentraci může způsobit neúplnou inhibici interference anti-CD38. Delší inkubace buněk s přípravkem **DaraEx plus**, např. skladováním ošetřených buněk, může rovněž vést k falešným výsledkům.

Zpracování **testovaných** buněk podle oddílu 3.2 vede k mírnému zředění vzorku v **testovacím** systému (obvykle asi 12 %). Nelze vyloučit, že to může vést ke snížení reakční síly protilátek s nízkým titrem.

Ošetření testovaných buněk přípravkem **DaraEx plus** může vést ke specifickému zesílení aglutinace protilátkami anti-M nebo anti-N až o jednu reakční sílu.

Kontaminace reagensů nebo vzorků, použití reagensů po uplynutí doby použitelnosti a použití nedoporučených reagensů a vybavení může způsobit falešné výsledky.

### 5.2. Interferující látky

Bylo zjištěno, že konzervační látka ProClin® 300 obsažená ve skladovacím pufru přípravku **DaraEx plus** neinterferuje s reakcemi v IAT.

### 5.3. Specifická charakteristika

Údaje o klinickém výkonu ukazují lepší výkon (úplné odstranění interference zprostředkované daratumumabem) přípravku **DaraEx plus** než léčby DTT (jak je popsáno<sup>2</sup>).

Léčba	Výkon	n <sub>inhibované</sub> / n <sub>celkem</sub>
<b>DaraEx plus</b>	86.5%*	128 / 148
DTT	68.2%	101 / 148

\* Pro hodnocení výkonu byly nejprve provedeny testy podle oddílu 3.2 (expresní protokol). Pokud byla inhibice neúplná (62), test se opakoval podle oddílu 3.3 (alternativní protokol). Pro hodnocení účinnosti byly započítány testy, u nichž buď expresní protokol (86/148), nebo opakování testu podle alternativního protokolu (42/62) zcela odstranilo interferenci zprostředkovanou protilátkou anti-CD38.

## 6. Odkazy

- Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*. 2015;55(6 Pt 2):1555-1562.
- Empfehlung zum Vorgehen bei Störungen der serologischen Diagnostik durch Daratumumab und andere therapeutische monoklonale Antikörper gegen CD38, Version 2 vom 01.07.2019, Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Sektion V: Immunhämatologie und Immungenetik.

## 7. Mezinárodní kontakty

Švýcarsko	<b>CH</b>   <b>REP</b>	Best Care Consulting GmbH Kehlhofrain 12a CH-6043 Adligenswil <a href="mailto:ar@ch-rep.com">ar@ch-rep.com</a>
Spojené království	UKRP	Sussex Biologicals Ltd Unit H7/H8 Swallow Enterprise Park, Lower Dicker, East Sussex, BN27 4EL +44 1323 849944 <a href="mailto:info@sussexbiologicals.co.uk">info@sussexbiologicals.co.uk</a>

## 8. Definice symbolů a zkratk

<b>[NaCl]</b>	0,9% roztok chloridu sodného
---------------	------------------------------

<b>LOT</b>	Číslo šarže
<b>REF</b>	Katalogové číslo
	Pozor
	Viz návod k použití
<b>DaraEx plus</b>	DaraEx plus
	Použitelné do (RRRR-MM)
	Vykřičník (GHS07) – Pozor
<b>IVD</b>	Diagnostickým zdravotnickým prostředkem <i>in vitro</i> (IVD)
	Výrobce
	Lze použít pro <n> testů

<b>PC</b>	Kontrola procesu (viz také oddíl 2.3)
	Teplotní rozmezí od do
<b>CH REP</b>	Švýcarský zplnomocněný zástupce
UKRP	Odpovědná osoba ve Spojeném království

Patent EP3548898B1.

Pravidelně kontrolujte stránky [imusyn.de/IFU](http://imusyn.de/IFU), kde najdete aktualizace tohoto návodu k použití.

Změny oproti předchozí verzi jsou zvýrazněny.

CE 01 97