













SIMBOLI

	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>		Usare entro GG-MM-AAAA
	Codice/numero lotto		Data di produzione
	Limiti di temperatura		Fabbricante
	Attenzione, consultare i documenti acclusi		Consultare le istruzioni per l'uso
	Rappresentante autorizzato per la Comunità Europea		Sterile, radiazione
	Non riutilizzare		Avvertenza
	Numero di catalogo		

USO PREVISTO

La provetta per la conservazione CellSave è destinata al prelievo e alla conservazione delle cellule epiteliali circolanti (cellule tumorali) nel sangue intero, da utilizzare per l'enumerazione e la fenotipizzazione.

INDICAZIONI PER L'USO

Le provette per la conservazione CellSave possono essere utilizzate per il monitoraggio delle cellule epiteliali in circolo (cellule tumorali), un parametro che può risultare di aiuto nel trattamento dei pazienti con patologie tumorali.

DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Le provette CellSave sono provette sottovuoto per il prelievo di sangue che contengono un anticoagulante EDTA e un conservante di cellule. Il sistema a vuoto è progettato per effettuare un prelievo di circa 10 mL di sangue. L'interno della provetta è sterile. Le provette CellSave sono destinate all'uso con gli strumenti Menarini Silicon Biosystems.

PRINCIPIO DI FUNZIONAMENTO

Le provette CellSave sono provette sottovuoto per il prelievo di sangue progettate per l'utilizzo con apparecchiature standard di flebotomia per il prelievo di sangue venoso. La provetta contiene 300 µL di una soluzione composta da Na₂EDTA e da un conservante di cellule. L'EDTA complessa gli ioni di calcio, impedendo la coagulazione del sangue. Il conservante mantiene la morfologia e l'espressione antigenica della superficie cellulare delle cellule epiteliali. Ogni provetta è stata evacuata in modo da poter prelevare 10,0 mL di sangue intero venoso seguendo le procedure standard di flebotomia.

LIMITAZIONI

- Il volume del sangue prelevato varia con l'altitudine, la temperatura ambiente, la pressione atmosferica, l'età della provetta, la pressione venosa e la tecnica di riempimento.
- È necessario analizzare i campioni entro 96 ore dalla raccolta.
- Per l'analisi di cellule rare con CELLTRACKS ANALYZER II®, controllare l'integrità del campione come descritto nel manuale dell'utente di CELLTRACKS ANALYZER II®.

PRECAUZIONI

1. La conservazione delle provette a temperature uguali o inferiori a 0 °C potrebbe provocare la rottura delle provette.
2. Non rimuovere il tappo di gomma forzandolo con il pollice. Rimuovere i tappi con un'azione di rotazione e di trazione.
3. Non utilizzare le provette se è presente materiale estraneo.
4. Precauzioni pratiche di tipo generale. Utilizzare guanti, abiti, occhiali protettivi e altre attrezzature per la sicurezza personale o anche apparecchiature di controllo per proteggersi da schizzi di sangue, fuoriuscita di sangue e da una potenziale esposizione ad agenti patogeni presenti nel sangue.
5. Tutta la vetreria può rompersi. Prima dell'uso verificare la presenza di eventuali danni in tutta la vetreria e prendere le opportune precauzioni durante la manipolazione.
6. Maneggiare tutti i campioni biologici e gli strumenti appuntiti per il prelievo del sangue (lancette, aghi, adattatori luer e set per il prelievo del sangue) in base alle regole e alle procedure in vigore presso il proprio laboratorio. Contattare immediatamente un medico nel caso di esposizione diretta a un campione di origine biologica (ad esempio, a causa di una ferita da puntura), poiché da questo potrebbe risultare un pericolo di trasmissione di epatiti virali, HIV (AIDS) o altre malattie infettive. Utilizzare i sistemi integrati di protezione per gli aghi usati, se presenti nell'apparecchiatura per il prelievo del sangue. Menarini Silicon Biosystems raccomanda di non rimettere la protezione sugli aghi usati. Tuttavia, le regole e le procedure presso il proprio laboratorio potrebbero essere diverse ed è necessario attenersi in via prioritaria.
7. Smaltire tutti gli attrezzi per il prelievo del sangue in contenitori a prova di rischio biologico approvati per lo smaltimento di questi materiali.

8. Non è consigliabile trasferire un campione prelevato mediante una siringa con ago. Un'ulteriore manipolazione di attrezzi quali aghi forati fa aumentare la probabilità di ferite da aghi.
9. Il trasferimento dei campioni da una siringa a una provetta CellSave con un'attrezzatura senza punte deve essere effettuato con attenzione, per le ragioni descritte di seguito. Premendo il pistone della siringa durante il trasferimento si può creare una pressione positiva, tale da dislocare il tappo e il campione, provocando spruzzi e una potenziale esposizione al sangue. L'utilizzo di una siringa per il trasferimento del sangue può provocare riempimenti eccessivi o insufficienti delle provette, provocando di conseguenza un rapporto sangue-additivo non corretto, quindi fornendo risultati potenzialmente non corretti delle analisi. Le provette CellSave sono progettate per prelevare un volume ben specifico. Il riempimento è completo quando il sistema a vuoto non continua il prelievo, sebbene alcune provette possano riempirsi parzialmente a causa della resistenza del pistone quando riempito per mezzo di una siringa.
10. Se il sangue viene prelevato per via endovenosa, accertarsi che la soluzione applicata sia stata eliminata dalla linea prima di iniziare il riempimento delle provette CellSave.
11. Un riempimento eccessivo o insufficiente delle provette può provocare un rapporto sangue-additivo non corretto e fornire risultati potenzialmente non corretti delle analisi.
12. Attenzione: i campioni devono essere trasportati e conservati a una temperatura di 15–30 °C. La conservazione dei campioni in frigorifero prima dell'utilizzo potrebbe comprometterne l'integrità.
13. **AVVERTENZA:** Questo reagente contiene Imidazolidinil Urea. Di seguito vengono riportate le dichiarazioni di Pericolo e Precauzione:¹
H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.
Prevenzione:
P261 Evitare di respirare la polvere / i fumi / gas / la nebbia / i vapori / gli aerosol.
P272 Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro.
P280 Indossare guanti protettivi.
Risposta:
P333 + P313 – In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.
Smaltimento:
P501 Smaltire il prodotto / contenitore in un impianto approvato.

Per ulteriori informazioni consultare la scheda dati di sicurezza su www.cellsearchctc.com

Prevenzione del riflusso

Poiché la provetta di conservazione CellSave contiene additivi, è importante evitare possibili riflussi dalla provetta, con la possibilità di reazioni avverse. Per evitare il riflusso, osservare le seguenti precauzioni:

1. Posizionare il braccio del paziente inclinato verso il basso.
2. Afferrare la provetta con il tappo verso l'alto.
3. Rilasciare il laccio emostatico non appena il sangue inizia a scorrere.
4. Accertarsi che la soluzione all'interno della provetta non venga a contatto con il tappo e l'estremità dell'ago durante il prelievo.

CONSERVAZIONE

- Conservare le provette a 4–30 °C. Non utilizzare se l'additivo non è limpido e incolore. Non usare dopo la data di scadenza.
- **Conservare o trasportare i campioni a una temperatura di 15–30 °C. Misure di precauzione con un adeguato isolamento potrebbero essere necessarie nel caso in cui la spedizione venga fatta in condizioni di temperature estreme.**

PROCEDURA

Materiali forniti

Provette di conservazione CellSave. Contiene: 300 µL di soluzione con 4,6% di Na₂EDTA, e 36% di conservante di cellule, 0,36% di glicole di polietilene e 0,46% di componenti inerti

Materiali necessari ma non forniti

Aghi e adattatori per il prelievo del sangue, batuffoli con alcol, laccio emostatico

1. Eseguire il prelievo di sangue in base alla procedura H3-A6 di CLSI, *Procedure for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture (standard procedurali per la raccolta di campioni di sangue con venipuntura)*. Prelevare in primo luogo le provette CellSave, se è necessario effettuare prelievi multipli.
2. Riempire la provetta fino a quando il flusso del sangue non si interrompe.
3. Rimuovere la provetta dall'adattatore e capovolverla delicatamente 8 volte per miscelarla. Il capovolgimento della provetta impedisce la coagulazione. Un miscelamento non adeguato o ritardato può provocare risultati non corretti dell'esame.
4. Analizzare il campione entro 96 ore dal prelievo. Conservare i campioni a una temperatura di 15–30 °C.

PRESTAZIONI

Recupero

Il recupero è stato valutato aggiungendo campioni con bassi valori di cellule tumorali (0, 50, 100 e 200 cellule/7,5 mL) e alti valori di cellule tumorali (0, 100, 1000 e 10.000 cellule/7,5 mL). Il sangue di cinque donatori sani è stato raccolto in provette CellSave e sono state aggiunte cellule SKBR-3 (cellule tipiche del cancro alla mammella). I campioni sono stati trattati con un colorante di acidi nucleici, anti-CD45-APC e anti-CK-PE mediante il sistema di analisi semiautomatiche CELLPREP™ e analizzati usando il citometro di flusso FACSCalibur con perle per consentire il calcolo del numero assoluto di cellule. Per l'esperimento con aggiunta bassa di cellule tumorali, l'equazione di regressione è risultata $y=0,8x+4,7$ e il coefficiente di correlazione è risultato $R^2=0,98$. Per l'esperimento con aggiunta alta, l'equazione di regressione è risultata $y=0,9x+6,2$ e il coefficiente di correlazione è risultato $R^2=0,99$.

Tabella 1. Recupero dei dati per aggiunte basse e alte di cellule tumorali SKBR-3

Donatore	Aggiunta bassa				Aggiunta alta			
	0	50	100	200	0	100	1000	10.000
A	2	31	89	164	2	84	876	8259
B	2	44	97	141	4	74	775	8185
C	5	51	92	175	1	75	880	9342
D	1	46	81	153	2	118	846	8030
E	4	52	82	181	2	106	959	9014
Media percentuale di recupero	3	45	88	163	2	91	867	8566
		89,3%	88,2%	81,4%		91,3%	86,7%	85,7%

Sostanze interferenti

Al sangue proveniente da 5 donatori sani e prelevato in provette EDTA e provette CellSave sono state aggiunte circa 800 cellule SKBR-3. Alle provette CellSave sono state aggiunte sostanze potenzialmente interferenti (emolisi 5+, lipemia 1,94–2,04% di grasso emulsionato, bilirubina 7,0 mg/dL) per determinare l'effetto sul recupero e sull'enumerazione delle cellule tumorali. I campioni in duplicato sono stati processati con il sistema di analisi semiautomatiche CELLPREP™ e analizzati con il citometro di flusso FACSCalibur. Campioni di sangue emolitici, lipemici e itterici prelevati nella provetta CellSave non interferiscono con il recupero e l'enumerazione di cellule tumorali.

Tabella 2. Recupero di cellule tumorali aggiunte per 7,5 mL di sangue intero

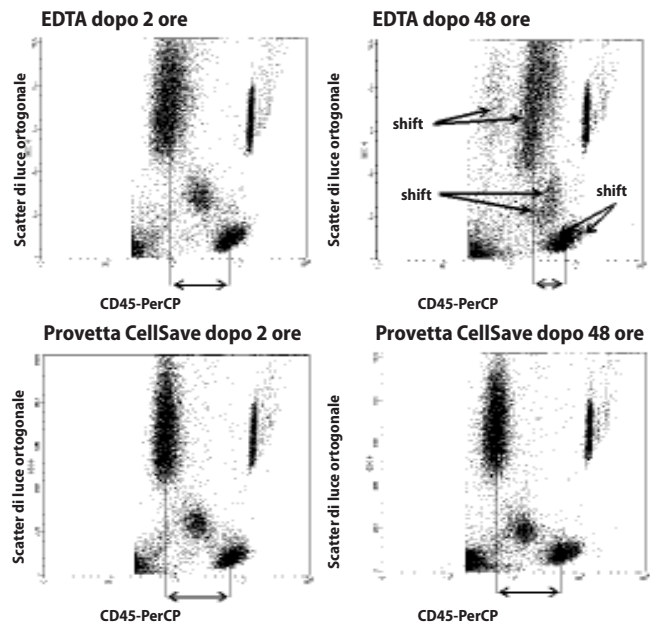
Donatore	Controllo EDTA			Controllo CellSave		
	N. cellule recuperate	N. cellule aggiunte	% recupero	N. cellule recuperate	N. cellule aggiunte	% recupero
A1	452	828	55%	388	696	56%
A2	445	828	54%	486	696	70%
B1	802	749	107%	689	696	99%
B2	711	749	95%	690	696	99%
C1	580	771	75%	289	716	40%
C2	451	771	58%	272	716	38%
D1	571	771	74%	552	716	77%
D2	642	771	83%	636	716	89%
E1	610	771	79%	526	716	73%
E2	541	771	70%	535	716	75%
Media	581		75%	506		72%
DS	117		17%	150		22%

Donatore	CellSave, emolisi			CellSave, lipemia			CellSave, ittero		
	N. cellule recuperate	N. cellule aggiunte	% recupero	N. cellule recuperate	N. cellule aggiunte	% recupero	N. cellule recuperate	N. cellule aggiunte	% recupero
A1	482	696	69%	664	696	95%	638	696	92%
A2	502	696	72%	691	728	95%	612	728	84%
B1	514	696	74%	748	696	107%	678	696	97%
B2	571	696	82%	712	696	102%	679	696	98%
C1	499	716	70%	568	716	79%	561	716	78%
C2	470	716	66%	599	716	84%	514	716	72%
D1	582	716	81%	628	716	88%	651	716	91%
D2	551	716	77%	549	716	77%	589	716	82%
E1	571	716	80%	620	716	87%	554	716	77%
E2	499	716	70%	620	716	87%	584	716	82%
Media	524		74%	640		90%	606		85%
DS	41		6%	63		10%	55		9%

Conservazione dell'antigene per la fenotipizzazione

La capacità di distinguere chiaramente le diverse popolazioni di cellule è influenzata dall'età del campione al momento dell'analisi, a meno che il campione non venga conservato appropriatamente. La conservazione dei leucociti è indicativa della qualità del campione quando si esegue l'analisi delle cellule tumorali in circolo. La figura 1 mostra un tipico esempio di densità dell'antigene CD45 nelle diverse popolazioni di cellule di sangue prelevato in una provetta EDTA standard e nella provetta CellSave. Il sangue è stato analizzato entro due ore dal prelievo, quindi è stata ripetuta l'analisi a circa 48 ore dal prelievo. Il grado di separazione tra i linfociti e i granulociti è indicato dalla lunghezza delle barre orizzontali sull'asse X di ciascun grafico. Con la provetta EDTA, la separazione tra le due popolazioni di cellule degrada con il passare del tempo. La separazione viene mantenuta con la provetta CellSave. Le frecce presenti nella figura relative alle popolazioni di linfociti, di monociti e di granulociti mostrano la differenza di tali popolazioni di cellule a causa dell'invecchiamento dei campioni di sangue. Ciò rende più difficoltoso distinguere una popolazione di cellule da un'altra.

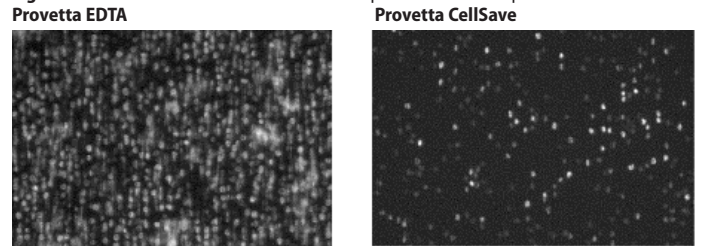
Figura 1. Separazione dei gruppi di cellule durante l'invecchiamento del sangue prelevato in provette EDTA e CellSave.



Qualità del campione

La qualità del campione è importante per un corretto rilevamento delle rare cellule epiteliali. L'integrità a livello dei leucociti dei campioni di sangue arricchiti immunomagneticamente con cellule epiteliali con il sistema CELLPREP™ rappresenta un'eccellente misura del livello di qualità. La figura 2 mostra le immagini di marchiature dei nuclei (DAPI) di campioni di sangue prelevati in provette EDTA e in provette CellSave e analizzati dopo 24 ore con un sistema CELLPREP™. Le immagini sono state acquisite con un obiettivo 10x su un microscopio a fluorescenza. Mentre sono presenti numerosi materiali del nucleo nel campione prelevati in una provetta EDTA, soltanto oggetti rotondi (leucociti) sono presenti nel campione prelevato nella provetta CellSave.

Figura 2. Marchiature del nucleo di leucociti in provette EDTA e in provette CellSave.



CELLSEARCH®, CELLTRACKS®, CELLTRACKS ANALYZER II® e AUTOPREP® sono marchi di Menarini Silicon Biosystems Inc.

Questa tecnologia, che comprende prodotti e/o i componenti ad essa associati, nonché le procedure ed i sistemi qui descritti, è protetta da brevetti statunitensi, da brevetti internazionali corrispondenti e da richieste di brevetti in corso, e comprendono quanto segue: Numeri di brevetto USA 6,136,182; 6,551,843; 6,623,982; 6,790,366; 7,011,794, e 7,332,288.

BIBLIOGRAFIA

1. Safety Data Sheet according to Regulation (EC) No. 1907/2006, CellSave Preservative 20 Tubes, Version 1.1, Revision Date 2015-03-20

CRONOLOGIA DELLE REVISIONI

Data di revisione	Codice componente	Descrizione delle modifiche tecniche
2017-07-03	e631600045_IT	<ul style="list-style-type: none"> Codice posteriore aggiornato Modificato il numero di riferimento del documento da DS-SPE-25456 a LBL-0026 Nome dell'azienda 'JANSSEN DIAGNOSTICS una divisione di JANSSEN PHARMACEUTICA NV' aggiornato in 'Menarini Silicon Biosystems Inc.' Aggiornato agli attributi aziendali Menarini Silicon Biosystems, compresi: <ul style="list-style-type: none"> logo Menarini Silicon Biosystems indirizzo EC/REP indirizzo di produzione Aggiornata data revisione
2017-01-04	e631600044_IT	<ul style="list-style-type: none"> Codice posteriore aggiornato Sono state aggiornate le informazioni sul brevetto. La data di revisione è stato aggiornato
2016-04-20	e631600043_IT	<ul style="list-style-type: none"> Codice posteriore aggiornato Il nome dell'azienda BVBA è stato aggiornato in 'JANSSEN DIAGNOSTICS una divisione di JANSSEN PHARMACEUTICA NV' Sono stati rimossi tutti i casi di registrazione del marchio di fabbrica MAGNEST La data di revisione è stato aggiornato
2015-05-15	e631600042_IT	<ul style="list-style-type: none"> Aggiunto DS sotto il NP Codice posteriore aggiornato Nella sezione Simboli: Aggiornato pittogramma da Irritante a pittogramma Avvertenza conforme a GHS-compliant <ul style="list-style-type: none"> Sotto Precauzioni, Punto 13: <ul style="list-style-type: none"> *Rimosso 'Rischio e sicurezza' e sostituito con 'Pericolo e Precauzione' * Sostituite dichiarazioni R22 e S28 esistenti con dichiarazioni P da CellSave Preservative 20 Tubes Scheda di sicurezza dei materiali Aggiornata bibliografia Aggiornato indirizzo Aggiornata data di revisione
2013-08-29	e631600041_IT	<p>Tecnicamente equivalente a 631500041_IT, con le seguenti modifiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Assegnato un nuovo numero di parte. Aggiornato agli attributi aziendali Janssen, compresi: <ul style="list-style-type: none"> logo Janssen indirizzo di produzione indirizzo EC/REP recapiti telefonici sito Web Aggiornate tutte le occorrenze di Veridex, LLC e sostituite con Janssen Diagnostics, LLC Nella sezione SIMBOLI: <ul style="list-style-type: none"> Aggiunto il simbolo Data di produzione e il testo 'Data di produzione' Aggiunto il simbolo di avvertenza Irritante e il testo 'Irritante' Aggiornata dichiarazione brevetto USA Aggiornata data di revisione



Menarini Silicon Biosystems Inc.
 10355 Science Center Drive,
 Suite 210
 San Diego, CA 92121
 Stati Uniti
documents.cellsearchctc.com
 Telefono: 1-877-837-4339
 00 8000 8374339 (EU)



Menarini Silicon Biosystems SpA
 Via Giuseppe Di Vittorio 21B/3
 40013 Castel Maggiore (Bologna)
 Italia



Rilasciato nel Giugno 2017