

Certificate of Registration

QUALITY MANAGEMENT SYSTEM - ISO 13485:2016 & EN ISO 13485:2016

This is to certify that:

Helena Laboratories (UK) Ltd
trading as Helena Biosciences Europe
Queensway South
Team Valley Trading Estate
Gateshead
Tyne and Wear
NE11 0SD
United Kingdom

Holds Certificate Number:

MD 69326

and operates a Quality Management System which complies with the requirements of ISO 13485:2016 & EN ISO 13485:2016 for the following scope:

The design, manufacture, supply, servicing and repair of in-vitro diagnostic devices, molecular biology products, immunochemistry products and medical laboratory equipment and consumables.



For and on behalf of BSI:

Gary E Slack, Senior Vice President - Medical Devices

Original Registration Date: 2002-10-25

Latest Revision Date: 2021-04-13

Effective Date: 2021-04-14

Expiry Date: 2024-04-13

Page: 1 of 2



003

...making excellence a habit.™

Certificate No: **MD 69326**

Location	Registered Activities
Helena Laboratories (UK) Ltd trading as Helena Biosciences Europe Sunderland Enterprise Park Colima Avenue Sunderland SR5 3XB United Kingdom	The design, manufacture, supply, servicing and repair of in-vitro diagnostic devices, molecular biology products, immunochemistry products and medical laboratory equipment and consumables.
Helena Laboratories (UK) Ltd trading as Helena Biosciences Europe Queensway South Team Valley Trading Estate Gateshead Tyne and Wear NE11 0SD United Kingdom	The design, manufacture, supply, servicing and repair of in-vitro diagnostic devices, molecular biology products, immunochemistry products and medical laboratory equipment and consumables.



Original Registration Date: 2002-10-25
Latest Revision Date: 2021-04-13

Effective Date: 2021-04-14
Expiry Date: 2024-04-13

Declaration of Conformity

helena
Biosciences Europe

HL-7- 0137 DC DOI 2013/10 (6)

In Application of the Council Directive 98/79/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to *In Vitro Diagnostic Medical Devices & CE marking.*

Declaration of conformance to applicable sections of Annex I - Essential Requirements and Annex III (EC Declaration of Conformity) imposed by sections 2 to 5. The below listed products are not classified under Annex II Lists A or B. Access to the appropriate technical files will be made available to the appropriate body in the event this is required.

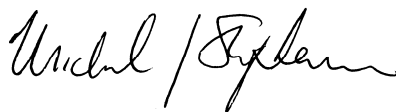
Product Code	Description	GMDN Classification Code
5186	Routine Control N	30590

I, the undersigned declare that the devices registered against the above GMDN Classification Code conforms to the said Directives.

Full Name: M.J. Stephenson

Title: Managing Director

Signed:



Date: 31st October 2013

Tel +44 (0)191 482 8440
Fax +44 (0)191 482 8442
info@helena-biosciences.com
www.helena-biosciences.com

Helena Biosciences Europe
Queensway South, Team Valley Trading Estate,
Gateshead, Tyne and Wear, NE11 0SD,
United Kingdom

Declaration of Conformity

helena
Biosciences Europe

HL-7- 0138 DC DOI 2013/10 (6)

In Application of the Council Directive 98/79/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to *In Vitro Diagnostic Medical Devices & CE marking.*

Declaration of conformance to applicable sections of Annex I - Essential Requirements and Annex III (EC Declaration of Conformity) imposed by sections 2 to 5. The below listed products are not classified under Annex II Lists A or B. Access to the appropriate technical files will be made available to the appropriate body in the event this is required.

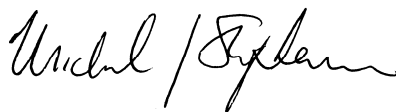
Product Code	Description	GMDN Classification Code
5187	Routine Control A	30590

I, the undersigned declare that the devices registered against the above GMDN Classification Code conforms to the said Directives.

Full Name: M.J. Stephenson

Title: Managing Director

Signed:



Date: 31st October 2013

Tel +44 (0)191 482 8440
Fax +44 (0)191 482 8442
info@helena-biosciences.com
www.helena-biosciences.com

Helena Biosciences Europe
Queensway South, Team Valley Trading Estate,
Gateshead, Tyne and Wear, NE11 0SD,
United Kingdom

Declaration of Conformity

helena
Biosciences Europe

HL-7-0663DC DOI 2015/08 (1)

In Application of the Council Directive 98/79/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to *In Vitro* Diagnostic Medical Devices & CE marking.

Declaration of conformance to applicable sections of Annex I - Essential Requirements and Annex III (EC Declaration of Conformity) imposed by sections 2 to 5. The below listed products are not classified under Annex II Lists A or B. Access to the appropriate technical files will be made available to the appropriate body in the event this is required.

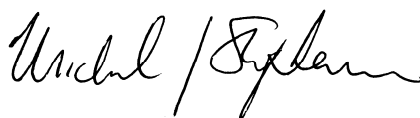
Product Code	Description	GMDN Classification Code
5265L	Thromboplastin L	55983

I, the undersigned declare that the devices registered against the above GMDN Classification Code conforms to the said Directives.

Full Name: M.J. Stephenson

Title: Managing Director

Signed:



Date: 06 Aug 2015

Tel +44 (0)191 482 8440
Fax +44 (0)191 482 8442
info@helena-biosciences.com
www.helena-biosciences.com

Helena Biosciences Europe
Queensway South, Team Valley Trading Estate,
Gateshead, Tyne and Wear, NE11 0SD,
United Kingdom

Declaration of Conformity

helena
Biosciences Europe

HL-7-0664DC DOI 2015/08 (1)

In Application of the Council Directive 98/79/EC on the approximation of the laws of the Member States relating to *In Vitro* Diagnostic Medical Devices & CE marking.

Declaration of conformance to applicable sections of Annex I - Essential Requirements and Annex III (EC Declaration of Conformity) imposed by sections 2 to 5. The below listed products are not classified under Annex II Lists A or B. Access to the appropriate technical files will be made available to the appropriate body in the event this is required.

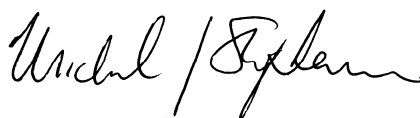
Product Code	Description	GMDN Classification Code
5267L	Thromboplastin L	55983

I, the undersigned declare that the devices registered against the above GMDN Classification Code conforms to the said Directives.

Full Name: M.J. Stephenson

Title: Managing Director

Signed:



Date: 06 Aug 2015

Tel +44 (0)191 482 8440
Fax +44 (0)191 482 8442
info@helena-biosciences.com
www.helena-biosciences.com

Helena Biosciences Europe
Queensway South, Team Valley Trading Estate,
Gateshead, Tyne and Wear, NE11 0SD,
United Kingdom

Coagulation Control Plasmas

REF 5186 Routine Control N
REF 5187 Routine Control A
REF 5183 Routine Control SA
REF 5482 Routine Coagulation Control Set

Helena
Biosciences Europe

Helena Biosciences Europe, Queensway South, Team Valley Trading Estate, Gateshead, Tyne and Wear, NE11 0SD, United Kingdom
Tel: +44 (0)191 482 8440
Fax: +44 (0)191 482 8442
Email: info@helena-biosciences.com
Web: www.helena-biosciences.com

HL-2-0482P 2016/01 (16)

Coagulation Control Plasmas

Instructions for use

en

INTENDED PURPOSE

The Coagulation Control Plasmas kit is intended for use as a quality control material.
Routine Control N, Routine Control A and Routine Control SA are for use as normal, moderately prolonged and markedly prolonged controls for PT and aPTT assays. They are also assigned for Fibrinogen, TCT and ATIII, and are prepared from normal human plasma.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

The reagents contained in this kit are for *in vitro* diagnostic use only – DO NOT INGEST. Wear appropriate personal protective equipment when handling all kit components. Refer to the product safety declaration for the link to appropriate hazard and precautionary statements where applicable. Dispose of components in accordance with local regulations.

Blood products have been screened and found negative (unless otherwise stated on the kit box or vial) for the presence of:
Hepatitis B Antigen (HbsAg)
Hepatitis C Virus (HCV)
HIV antibody
HCV antibody
HIV Z antibody
However they should be handled with the same precautions as a human patient sample.

COMPOSITION

REF	Component	Content	Description
5186	Routine Control - N	10 x 1 mL	Prepared from pooled normal plasma.
5187	Routine Control - A	10 x 1 mL	Prepared from atypical human plasma.
5183	Routine Control - SA	10 x 1 mL	Prepared from atypical human plasma.
5482	Routine Coagulation Control Set:		
	Routine Control - N	4 x 1 mL	
	Routine Control - A	3 x 1 mL	
	Routine Control - SA	3 x 1 mL	

Each kit contains instructions for use.

Each kit contains 1 mL of buffered, lyophilised human plasma.

Preparation: Reconstitute each vial of the appropriate control with 1 mL of distilled or deionised water. Swirl gently. Allow to stand for 10 minutes for complete dissolution and mix well before use.

ITEMS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

Coagulation Control Plasmas may be used when performing tests on any mechanical or photo-optical coagulation instrument in conjunction with suitable, commercial reagents.

STORAGE SHELF-LIFE AND STABILITY

Unopened vials are stable until the given expiry date when stored under conditions indicated on the vial or kit label. The reconstituted controls are stable for 8 hours when kept at 2 – 8°C or 4 weeks at -20°C when flash frozen. Keep covered.

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

Not applicable.

PROCEDURE

Each control should be treated in the same manner as the unknown specimen in accordance with the instructions outlined in each particular test protocol.

INTERPRETATION OF RESULTS

Routine Control N should give values within the laboratory normal range for PT, aPTT and fibrinogen assays. Routine Control A and Routine Control SA have been standardised to give prolonged and markedly prolonged PT and aPTT times respectively. Lot and instrument specific expected values are provided with each pack of controls.

LIMITATIONS

The results obtained with Coagulation Control Plasmas depend on several factors strongly associated with instrumentation. Types of reagents, deficient substrates and laboratory to laboratory variations ^{1,2,3}. Each laboratory should establish an expected range for the particular instrument/reagent system.

QUALITY CONTROL

Each laboratory should establish a quality control program. Normal and abnormal control plasmas should be tested prior to each batch of patient samples, to ensure satisfactory instrument and operator performance. If controls do not perform as expected, patient results should be considered invalid.

REFERENCE VALUES

Reference values can vary between laboratories depending on the techniques and systems in use. For this reason each laboratory should establish its own reference ranges.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The following performance characteristics have been determined by Helena Biosciences Europe or their representatives using an opto-mechanical coagulation instrument. Each laboratory should establish its own performance data.

Reproducibility			
Sample	n	Intra-assay precision aPTT CV (%)	PT CV (%)
Routine Control N	5	2.83	1.01
Routine Control A	5	2.76	1.71
Routine Control SA	5	1.72	1.03

BIBLIOGRAPHY

1. Kirkwood TBL *et al* (1977) Identification of Sources of Variation in Factor VIII Assay, *British Journal of Haematology*, 37:555-568.
2. Goldfarb MD (1971) Reproducibility in Coagulation Assays, *AJCP* 55:561-564.
3. Pallitt HA and Longbery JR (1973) A Precision Study of Coagulation Factor Assay Techniques, *AJCP* 59:231-235.

UTILISATION

Le kit Coagulation Control Plasmas est destiné à être utilisé comme produit de contrôle qualité.

Les contrôles Routine Control N, Routine Control A et Routine Control SA servent de témoins normal, modérément prolongé et nettement prolongé dans les déterminations du TP et du TCA. Le Fibrinogène, le TCT et l'ATIII ont été dosés et ils sont préparés à partir de plasma humain normal.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Les réactifs du kit sont à usage diagnostique *in vitro* uniquement – NE PAS INGESTER. Porter un équipement de protection individuelle approprié lors de la manipulation de tous les composants du kit. Consulter la fiche de contrôles de sécurité du produit pour obtenir vos pressions de risque et les conseils de prudence le cas échéant. Éliminer les déchets conformément aux réglementations locales.

Un dépistage des produits sanguins a été réalisé et a donné un résultat négatif (sauf indication contraire sur la boîte du kit ou sur le carton) quant à la présence de:
Hépatite B Antigène (HbsAg)
Hépatite C Virus (HCV)
Anticorps anti-HIV-1
Anticorps anti-HIV-2
Cependant, ils doivent être manipulés avec les mêmes précautions que celles prises pour les échantillons patients humains.

COMPOSITION

REF	Composant	Contient	Description
5186	Routine Control - N	10 x 1 mL	Préparée à partir d'un pool de plasma normal.
5187	Routine Control - A	10 x 1 mL	Préparée à partir de plasma humain atypique.
5183	Routine Control - SA	10 x 1 mL	Préparée à partir de plasma humain atypique.
5482	Routine Coagulation Control Set:		
	Routine Control - N	4 x 1 mL	
	Routine Control - A	3 x 1 mL	
	Routine Control - SA	3 x 1 mL	

Chaque kit contient une fiche technique.

Chaque kit contient valeurs de référence spécifiques du lot.

Chaque flacon contient 1 mL de plasma humain tamponné lyophilisé.
Préparation: Reconstituer chaque flacon du contrôle approprié avec 1 mL d'eau distillée ou déionisée. Agiter doucement. Attendre 10 minutes jusqu'à dissolution totale et bien mélanger avant d'utiliser.

MATÉRIEL NÉCESSAIRE NON FOURNI

Le Coagulation Control Plasmas peut être utilisé dans les analyses réalisées sur des instruments de coagulation mécanique ou photo-optique avec les réactifs appropriés vendus dans le commerce.

CONSERVATION, DURÉE DE VIE UTILÉ ET STABILITÉ

Les flacons non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés dans les conditions indiquées sur l'étiquette du kit ou du flacon. Une fois reconstitués, les contrôles sont stables 8 heures entre 2 – 8°C ou 4 semaines à -20°C en cas de congélation instantanée. Couvrir le produit.

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

Non applicable.

PROCÉDURE

Chaque contrôle doit être traité de la même manière que l'échantillon à analyser en observant les instructions de chaque protocole spécifique.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Le Routine Control N doit donner des valeurs se situant dans la plage normale du laboratoire pour le TP, le TCA et le Fibrinogène. Le Routine Control A et le Routine Control SA ont été standardisés pour donner des temps TP et TCA prolongés et très prolongés respectivement. Les valeurs prévues spécifiques du lot et de l'instrument sont fournies avec chaque kit de contrôles.

LIMITES

Les résultats obtenus avec le Coagulation Control Plasmas dépendent de plusieurs facteurs fortement corrélés avec l'instrument, les techniques et les variations inter-laboratoires ^{1,2,3}. Le laboratoire doit déterminer une plage prévue pour chaque système instrument-réactif.

CONTRÔLE QUALITÉ

Chaque laboratoire doit établir un programme de contrôle qualité. Les plasmas de contrôle, normaux et anormaux, doivent être testés avant chaque lot d'échantillons patients afin de s'assurer que l'instrument et l'opérateur offrent des performances satisfaisantes. Si les contrôles ne donnent pas les résultats prévus, les résultats du patient doivent être considérés comme non valides.

VALEURS DE RÉFÉRENCE

Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à l'autre suivant les techniques et les systèmes utilisés. C'est pour cette raison qu'il appartient à chaque laboratoire de déterminer ses propres plages de référence.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES

Helena Biosciences Europe ou ses mandataires ont déterminé les caractéristiques de performance suivantes en utilisant un instrument de coagulation opto-mécanique. Chaque laboratoire doit établir ses propres données de performance.

Reproductibilité			
Échantillon	n	Précision intra-série TCA CV (%)	TP CV (%)
Routine Control N	5	2.83	1.01
Routine Control A	5	2.76	1.71
Routine Control SA	5	1.72	1.03

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirkwood TBL *et al* (1977) Identification of Sources of Variation in Factor VIII Assay, *British Journal of Haematology*, 37:555-568.
2. Goldfarb MD (1971) Reproducibility in Coagulation Assays, *AJCP* 55:561-564.
3. Pallitt HA and Longbery JR (1973) A Precision Study of Coagulation Factor Assay Techniques, *AJCP* 59:231-235.

VERWENDUNGSZWECK

Das Coagulation Control Plasma-Kit ist für die Qualitätskontrolle vorgesehen.

Routine Control N, Routine Control A und Routine Control SA sind als normale, mäßig verzögerte und stark verzögerte Kontrollen für PT und aPTT Tests geeignet. Sie sind auch auf Fibrinogen, T2 und AT-III getestet und werden aus normalem Humanplasma hergestellt.

WARNUNGSWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Die in diesem Kit enthaltenen Reagenzien sind ausschließlich für die Verwendung von *in-vitro*-Diagnosen vorgesehen. NICHT INGEST! Ein Verschlucken von Reagenzien kann zu schweren gesundheitlichen Schäden führen. Bei Verdacht auf eine Vergiftung oder bei anderen gesundheitlichen Beschwerden sollte der Arzt informiert werden. Vermeiden Sie die Verwendung von Reagenzien und Vorzerkleinerungen in der Produktsicherheitsklärung.

Die Blutprodukte wurden untersucht und sind für folgende Gene ohne Befund (soweit nicht anderweitig auf der Verpackung oder dem Fläschchen angegeben):
Hepatitis-B-Antikörper (HbsAg)
HIV-Antikörper 1
HIV-Antikörper 2
Antikörper anti-HIV-1
Antikörper anti-HIV-2

Sie und jeden mit den gleichen Verunreinigungen zu behandeln wie Proben von menschlichen Patienten.

ZUSAMMENSETZUNG

REF	Komponente	Inhalt	Beschreibung
5186	Routine Control - N	10 x 1 mL	Aus gepooltem Humanplasma hergestellt.
5187	Routine Control - A	10 x 1 mL	Atypischem Humanplasma hergestellt.
5183	Routine Control - SA	10 x 1 mL	Atypischem Humanplasma hergestellt.
5482	Routine Coagulation Control Set:		
	Routine Control - N	4 x 1 mL	
	Routine Control - A	3 x 1 mL	
	Routine Control - SA	3 x 1 mL	

Jedes Kit enthält einen Gebrauchsanweisung.

Jedes Kit enthält chemischspezifischen Referenzwerten.

Jedes Fläschchen enthält 1 mL gepuffertes, lyophilisiertes Humanplasma.
Vorbereitung: Rekonstruieren Sie jedes Fläschchen des Kontrollen mit 1 mL destilliertem oder entionisiertem Wasser. Mischthemen schwenken. Zum vollständigen Auflösen 10 Minuten stehen lassen und vor Gebrauch gut mischen.

ERFORDERLICHE, ABER NICHT MITGELIEFTE ARTIKEL

Das Coagulation Control Plasmas kann in Verbindung mit allen entsprechenden kommerziellen Reagenzien bei der Durchführung von Tests an mechanischen oder lichtoptischen Koagulometern verwendet werden.

LAGERUNG, HALTBARKEIT UND STABILITÄT

Ungeöffnete Fläschchen sind unter dem auf der Verpackung oder Fläschchen angegebenen Lagerbedingungen bis zum aufgedruckten Verfallsdatum stabil. Nach der Rekonstruktion sind sie bei 2 – 8°C 4 Wochen stabil bzw. 4 Wochen bei -20°C, wenn schockgefroren. Verschlossen aufbewahren.

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

Entfällt.

VORGEHENSWEISE

Jedes Kontrolle sollte gemäß den Anleitungen der einzelnen Testprotokolle wie unbekannte Probe behandelt werden.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Routine Control N sollte für PT, aPTT und Fibrinogen Tests Werte im Normalbereich ergeben. Routine Control A und Routine Control SA wurden standardisiert, um verlängerte bzw. stark verlängerte PT und aPTT Zeiten zu ergeben. Chargen und Geräte sollten daher für jedes Geräte-Reagenzien-System einen eigenen Normalwertbereich erstellen.

ENSICHERUNGEN

Die mit Coagulation Control Plasmas erhaltenen Resultate hängen von mehreren Faktoren ab, die stark mit dem Gerät, den verwendeten Reagenzien, möglichen Substraten und Unterschieden zwischen den Labors in Verbindung stehen^{1,2,3}. Jedes Labor sollte daher für jedes Geräte-Reagenzien-System einen eigenen Normalwertbereich erstellen.

QUALITÄTSKONTROLLE

Jedes Labor muss für eine eigene Qualitätskontrolle sorgen. Normale und pathologische Kontrollplasmas müssen vor jeder Analyse getestet werden. Die Kontrollen sollten in der gleichen Weise wie die Patientenproben behandelt werden. Die Kontrollen sollten außerhalb des Normbereichs, und die Patientenproben sollten nicht zu verwenden.

REFERENZWERTE

Referenzwerte können je nach Technik und verwendetem System von Labor zu Labor unterschiedlich sein. Aus diesem Grund sollte jedes Labor seine eigenen Referenzwertbereiche erstellen.

LEISTUNGSMERKMALE

Die folgenden Leistungsanforderungen wurden von Helena Biosciences Europe oder in ihrem Auftrag mit einem optomechanischen Gerinnungsgerät ermittelt. Jede Labor muss seine eigenen Werte ermitteln!

Reproduzierbarkeit				
	<i>n</i>	Intra-assay-Präzision	PT CV (%)	PT CV (%)
<i>Probe</i>				
Route Control N	5	2,83		1,01
Route Control A	5	2,76		1,71
Route Control SA	5	1,72		1,03

LITERATURVERZEICHNIS

- Kirkwood TBL, et al. (1977) Identification of Sources of Variation in Factor VIII Assay. *British Journal of Haematology*; 37:559-568.
- Gadefoens MD (1971) Reproducibility in Coagulation Assays. *ALCP* 55:561-564.
- Falkett HA and Longberry JR (1973) A Precision Study of Coagulation Factor Assay Techniques. *ALCP* 59:231-235.

Plasmi di controllo della coagulazione

Istruzioni per l'uso

SCOPO PREVISTO

Il kit Coagulation Control Plasmas es como material de control de calidad.

Route Control N, Route Control A y Route Control SA sono destinati ad essere utilizzati come controlli normali e non possono essere utilizzati per i dosaggi di PT e aPTT essi vengono dosati anche per l'antigeno, FCT e ATIII e sono preparati con plasma umano normale.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

I reagenti contenuti in questo kit sono destinati esclusivamente alla diagnostica *in vitro*. NON INGHIERIRE, indossare un adeguata attrezzatura protettiva personale durante la manipolazione di tutti i componenti del kit. Per conoscere i relativi simboli precauzionali e di pericolo, adattare pertinenti, fare riferimento alla dichiarazione di sicurezza del prodotto. Sinalare i componenti contemporaneamente alle normative locali vigenti.

I prodotti enzimatici sono stati sottoposti a screening e trovati negativi (salvo diversa indicazione sulla confezione del kit o sulla label) per la presenza di:
- Anticorpi anti-HIV 1
- Anticorpi anti-HIV 2
- Anticorpi HCV

Questi prodotti devono tuttavia essere manipolati con le stesse misure precauzionali adottate per un campione paziente umano.

COMPOSIZIONE

REF	Componente	Contenite	Descrizione
5186	Route Control - N	10 x 1 mL	Preparato con un pool di plasma normale.
5187	Route Control - A	10 x 1 mL	Preparati con plasma umano asidrotico.
5183	Route Control - SA	10 x 1 mL	Preparati con plasma umano asidrotico.
5482	Route Coagulation Control Set	4 x 1 mL	
	Route Control - N		
	Route Control - A		
	Route Control - SA	3 x 1 mL	

Ogni kit contiene un'istruzione per l'uso.

Ogni kit contiene un flacone reattivo e i viali di riferimento specifici per il lido.

Ogni flacone contiene 1 mL di plasma umano liofilizzato.

Preparazione: Risciolare ogni flacone di controllo appropriato con 1 mL di acqua distillata o deionizzata. Agitare delicatamente. Attendere 10 minuti per consentire al prodotto di sciogliersi completamente e miscelare bene prima dell'uso.

MATERIALI NECESSARI, MA NON IN DOTAZIONE

Il Coagulation Control Plasma può essere utilizzato durante l'esecuzione di test su qualsiasi strumento di coagulazione meccanico o foto-ottico in combinazione con tutti i reagenti idonei disponibili in commercio.

CONSERVAZIONE, VITA UTILE E STABILITÀ

Ogni riferimento a nomi e dati utilizzati negli esempi è casuale, se non specificato diversamente. I controlli risciolibili sono stabili per 8 ore se conservati a 2 – 8°C oppure 4 settimane a -20°C se congelati molto velocemente. Mantenere i prodotti coperti.

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Non applicabile.

PROCEDURA

Ogni controllo deve essere trattato seguendo la stessa procedura adottata per il campione non noto, conformemente alle istruzioni riportate in ciascun protocollo di test specifici.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Route Control N, che forma viali compresi nel range normale di laboratorio per i dosaggi di PT, aPTT e Fibrinogeno. Route Control A e Route Control SA sono stati standardizzati per fornire, rispettivamente, tempi di PT e aPTT prolungati e marcatamente prolungati. I valori previsti specifici per il lido e lo strumento vengono forniti con ciascuna confezione di controlli.

LIMITAZIONI

I risultati ottenuti con il Coagulation Control Plasmas dipendono da innumerevoli fattori, altrettanto legati alla strumentazione, ai tipi di reagenti, a substrati carenti e alle variazioni dovute ai singoli laboratori. Ogni laboratorio dovrà definire un range di previsione per il sistema strumento-reagente specificamente utilizzato.

CONTROLLO QUALITÀ

Ogni laboratorio deve definire un programma di controllo qualità, i piani di controllo normali a anomalii devono essere testati prima di ogni lotto di campioni di pazienti, per garantire un livello prestazionale soddisfacente sia per quanto riguarda lo strumento che per l'operatore. Qualora i controlli non funzionassero come previsto, i risultati relativi ai pazienti dovranno essere considerati non validi.

VALORI DI RIFERIMENTO

Per la sicurezza del paziente, è necessario che il sistema sia monitorato continuamente da un operatore qualificato. Per tale motivo ciascun laboratorio dovrà adottare i propri range di riferimento.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

Le seguenti caratteristiche prestazionali sono state determinate da Helena Biosciences Europe o dai propri rappresentanti con l'utilizzo di uno strumento di coagulazione opto-meccanico. Ciascun laboratorio dovrà pertanto elaborare i propri dati prestazionali.

Reproducibilità

Campione	<i>n</i>	Precisione intra-dosaggio	PT CV (%)	PT CV (%)
Route Control N	5	2,83		1,01
Route Control A	5	2,76		1,71
Route Control SA	5	1,72		1,03

BIBLIOGRAFIA

- Kirkwood TBL, et al. (1977) Identification of Sources of Variation in Factor VIII Assay. *British Journal of Haematology*; 37:559-568.
- Gadefoens MD (1971) Reproducibility in Coagulation Assays. *ALCP* 55:561-564.
- Falkett HA and Longberry JR (1973) A Precision Study of Coagulation Factor Assay Techniques. *ALCP* 59:231-235.

Plasmas de control de la coagulación

Instrucciones de uso

USO PREVISTO

El uso previsto del kit Coagulation Control Plasmas es como material de control de calidad.

Route Control N, Route Control A y Route Control SA se usan como controles normal, moderadamente prolongado y muy prolongado, respectivamente, en las variaciones de PT y TTPa. También se valdrán para l'antigeno, FCT y ATIII y se elaboran a partir de plasma humano normal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los reactivos que contiene este kit son solo para uso de diagnóstico *in vitro*. NO INGIERIR. Lleve el equipo de protección personal adecuado cuando utilice todos los componentes del kit. Consulte la declaración de seguridad del producto para saber más sobre las indicaciones adecuadas de advertencia y riesgo. Desentelar los componentes de conformidad con las normativas locales.

La sangre se ha sometido a pruebas que han resultado negativas (a menos que se indique lo contrario en la caja del kit o en el vial) de la presencia de:
- Antígeno de la hepatitis B (HbsAg)
- Anticorpo del VIH 1
- Anticorpo del VIH 2
- Anticorpo del HVC

Si embargo, deben manipularse con las mismas precauciones que una muestra de un paciente.

COMPOSICIÓN

REF	Componente	Contenite	Descripción
5186	Route Control - N	10 x 1 mL	Elaboro a partir de plasma normal de reserva.
5187	Route Control - A	10 x 1 mL	Elaboro a partir de plasma humano asidrotico.
5183	Route Control - SA	10 x 1 mL	Elaboro a partir de plasma humano asidrotico.
5482	Route Coagulation Control Set	4 x 1 mL	
	Route Control - N		
	Route Control - A	3 x 1 mL	
	Route Control - SA	3 x 1 mL	

Cada kit contiene instrucciones de uso.

Cada kit contiene valores de referencia específicos liofilizados de lido.

Cada vial contiene 1 mL de plasma humano liofilizado.

Preparación: Resciolvira cada vial del control adecuado con 1 mL de agua destilada o desionizada. Agite suavemente. Deje que repose durante 10 minutos para que la disolución sea completa y mezcla bien antes de su uso.

ARTÍCULOS NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

El Coagulation Control Plasma puede usarse cuando se realizan pruebas con cualquier instrumento de coagulación mecánica o foto-óptica junto con todos los reactivos adecuados comerciales.

ALMACENAMIENTO, CADUCIDAD Y ESTABILIDAD

Los viales no abiertos no establecen hasta la fecha de caducidad indicada cuando se conservan en las condiciones indicadas en el empaque a 2 – 8°C cuando se conserven con congelación intermitente. Manténgase cubierto.

REGOLIO Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

No aplicable.

PROCEDIMIENTO

Cada control debe tratarse de la misma forma que la muestra desconocida, de acuerdo con las instrucciones indicadas en cada protocolo de prueba control.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Route Control N, que da una lectura dentro del intervalo normal de laboratorio para TP, TTPa y variaciones de l'antigeno. El Route Control A y Route Control SA son estados estandarizados para proporcionar, respectivamente, tiempos de PT y aPTT prolongados, respectivamente. Se aportan los valores esperados específicos de lido y de instrumento con cada paquete de controles.

LIMITACIONES

Los resultados obtenidos con Coagulation Control Plasmas dependen de varios factores, fuertemente asociados a la instrumentación, las tipos de reactivos, sustitutos celulares y variaciones entre laboratorios. Cada laboratorio debe establecer un intervalo esperado para el sistema instrumento-reactivo controlado.

CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio debe establecer un programa de control de calidad. Los plasmas de control normales y anormales deben estudiarse antes de cada lote de muestras del paciente, para asegurar un funcionamiento adecuado del instrumento y el operador. Si los controles no se realizan como se esperaba, los resultados del paciente deben considerarse inválidos.

VALORES DE REFERENCIA

Los valores de referencia pueden variar entre los laboratorios dependiendo de las técnicas y sistemas usados. Por esta razón, cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES

Las siguientes características de rendimiento han sido determinadas por Helena Biosciences Europe o sus representantes usando un instrumento de coagulación opto-mecánico. Cada laboratorio debe establecer sus propios datos de rendimiento.

Reproducibilidad	<i>n</i>	Precisione intra-ensayo	PT CV (%)	TP CV (%)
Muestra				
Route Control N	5	2,83		1,01
Route Control A	5	2,76		1,71
Route Control SA	5	1,72		1,03

BIBLIOGRAFIA

- Kirkwood TBL, et al. (1977) Identification of Sources of Variation in Factor VIII Assay. *British Journal of Haematology*; 37:559-568.
- Gadefoens MD (1971) Reproducibility in Coagulation Assays. *ALCP* 55:561-564.
- Falkett HA and Longberry JR (1973) A Precision Study of Coagulation Factor Assay Techniques. *ALCP* 59:231-235.

КОНТРОЛЬНЫЕ ПЛАЗМЫ

ИНСТРУКЦИЯ

НАЗНАЧЕНИЕ

Комплект Coagulation Control Plasmas предназначен для использования в качестве материала для контроля качества.

Контрольные плазмы: «Контроль качества, норма», «Контроль качества, высокая патология», «Контроль качества, умеренно выраженная патология», «Контроль качества с выраженным увеличением», «Контроль качества с выраженным увеличением фибриногена», «Контроль качества с выраженным увеличением фибриногена, повышенного уровня ТБП и антропогенного III (ATIII)». Контроль производится из человеческой плазмы практически любых источников.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Содержимые в данном наборе реагенты предназначены только для *in vitro* диагностики. НЕ ПРИНИМАТЬ ВНУТРИ! При работе со всеми компонентами набора использовать соответствующие средства индивидуальной защиты. В случае необходимости сжигать содержимое оборудования и изделий для обеспечения безопасности. Строго соблюдать правила обращения с биологическими материалами. Хранение компонентов в строгом соответствии с требованиями к условиям хранения и сведениями о безопасности.

При práci s кровью быть осторожными с иглами и показывать отрицательный результат (если на коробке, в которую упакован Антитела к ВИЧ-1).

Антитела к ВИЧ-1

Антитела к вирус гепатита С (HCV)

Тем не менее с ними следует обращаться, соблюдая те же меры предосторожности, что и при обращении с образцами, полученными от человека.

СОСТАВ

Код №	Компоненты	Состав набора	Описание
5186	Контроль качества, норма	10 x 1 mL	приготовлены из пул нормальной плазмы
5187	Контроль качества, умеренно выраженная патология	10 x 1 mL	приготовлены из диссоциированной плазмы
5183	Контроль качества, высокая патология	10 x 1 mL	приготовлены из диссоциированной плазмы
5482	Контроль качества, норма	4 x 1 mL	
	Контроль качества, умеренно выраженная патология	3 x 1 mL	
	Контроль качества, высокая патология	3 x 1 mL	

Каждый набор содержит инструкцию по применению.

Платформу с референтными значениями (дополнительно контрольные плазмы).

Каждый флакон содержит 1,0 мл лиофилизированной плазмы человека.

При использовании плазмы необходимо соблюдать следующие меры предосторожности: во флаконе 1,0 мл лиофилизированной или лиофилизированной воды. Строго соблюдать и соблюдать при комнатной температуре в течение 10 минут. Перед использованием флакон с разведенной плазмой перевернуть (без встряхивания).

НЕОБХОДИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ, НЕ ВКЛЮЧЕННЫЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

Контрольные плазмы могут быть использованы с автоматизированными, имеющими различные методы детекции (цветиметрический, оптический и т.д.) в соответствии с рекомендациями различных производителей.

ХРАНЕНИЕ, СРОК ГОДНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТЬ

Несколько флаконов с лиофилизированной плазмой хранятся до истечения срока годности в условиях, указанных на этикетке.

Каждый флакон с плазмой хранится в закрытой флаконе может храниться при 2 – 8°C или в холодильнике при -20°C в случае вынужденной заморозки в течение 8 часов.

ОТБОР И ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

Не относится.

ПРОЦЕДУРА

Каждый образец, контрольной плазмы должны анализироваться так же, как образцы, плазмы больного, в соответствии с инструкциями к используемому реагенту и прибору.

ИНТЕРПРЕТИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Каждый результат должен быть получен в пределах контрольного диапазона, установленного в лабораторию для каждого типа плазмы. Контроль качества должен быть выполнен в соответствии с требованиями к условиям хранения и сведениями о безопасности. Если результаты выходят за пределы, указанные на этикетке, необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора. Если результаты выходят за пределы, указанные на этикетке, необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора. Если результаты выходят за пределы, указанные на этикетке, необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора.

ОГРУНТОВАНИЕ

Референсные значения могут варьировать между лабораториями в зависимости от используемых реагентов, методов, методов и других факторов. По этой причине каждый лаборатория должна установить свои собственные нормативные значения.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Каждая лаборатория должна установить программу контроля качества. Перед началом работы каждая партия образцов пациентов необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора. Если результаты выходят за пределы, указанные на этикетке, необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора. Если результаты выходят за пределы, указанные на этикетке, необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора.

НОРМАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Референсные значения могут варьировать между лабораториями в зависимости от используемых методов и оборудования. По этой причине каждый лаборатория должна установить свои собственные значения.

ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Компания Хелена или ее дистрибуторы предоставили следующие ориентировочные аналитические характеристики. Каждая партия образцов пациентов должна быть проверена на соответствие с указанными характеристиками. По необходимости необходимо проверить правильность использования плазмы, чтобы убедиться в адекватности работы прибора.

Воспроизводимость

Контроль качества, норма	Контроль качества, умеренно выраженная патология	Контроль качества, высокая патология
5	5	5
2,83	2,76	1,72
1,01	1,71	1,03

ЛИТЕРАТУРА

- Kirkwood TBL, et al. (1977) Identification of Sources of Variation in Factor VIII Assay. *British Journal of Haematology*; 37:559-568.
- Gadefoens MD (1971) Reproducibility in Coagulation Assays. *ALCP* 55:561-564.
- Falkett HA and Longberry JR (1973) A Precision Study of Coagulation Factor Assay Techniques. *ALCP* 59:231-235.

Thromboplastin L



REF 5265HL
REF 5265L
REF 5267L



Helena Biosciences Europe, Queensway South, Team Valley Trading Estate, Gateshead, Tyne and Wear, NE11 OSD, United Kingdom

Tel: +44 (0)191 482 8440

Fax: +44 (0)191 482 8442

Email: info@helena-biosciences.com

Web: www.helena-biosciences.com

HL-2-3035P 2015/10 (1)

Thromboplastin L

Instructions for use



INTENDED PURPOSE

The Thromboplastin L kit is intended for carrying out clot based haemostasis assays.

The first standardised one-stage prothrombin test was developed by Dr. Armand Quick in 1935. It has now become the basic coagulation screening test for the diagnosis of congenital and acquired deficiencies of clotting factors from the extrinsic pathway (factors II, V, VII and X)^{1,2}. It is also used for the induction and monitoring of oral anticoagulant therapy³⁻⁶ and can be used to assess the protein synthesis capability of the liver in chronic or acute hepatic disorders. Thromboplastin L is of rabbit brain origin but resembles human preparations in its low International Sensitivity Index (ISI). The ISI of Thromboplastin L is approximately 1.1 and is calibrated against the WHO international reference preparation⁷. Thromboplastin L is particularly suited to the monitoring of oral anticoagulant therapy and, in conjunction with the appropriate factor deficient plasma, the measurement of factor activity in the extrinsic pathway. Tissue thromboplastin, in the presence of calcium ions, is an activator which initiates the extrinsic pathway of coagulation. When a mixture of tissue thromboplastin and calcium ions is added to normal citrated plasma, the clotting mechanism is activated, leading to a fibrin clot. If a deficiency exists within the extrinsic pathway, the time required for clot formation will be prolonged depending on the severity of the deficiency.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

The reagents contained in this kit are for *in vitro* diagnostic use only – DO NOT INGEST. Wear appropriate personal protective equipment when handling all kit components. Refer to the product safety declaration for the link to appropriate hazard and precautionary statements where applicable. Dispose of components in accordance with local regulations.

COMPOSITION

Composition	Content	Description	Preparation
Thromboplastin L	2 x 5 mL (REF 5265HL) 8 x 5 mL (REF 5265L) 10 x 10 mL (REF 5267L)	Liquid Rabbit Brain Thromboplastin containing Calcium Chloride, stabilisers and preservatives.	The liquid, calcified thromboplastin is ready-for-use. No further calcium is required to carry out standard PT Assays. The contents of the vial should be mixed well before use. (5 minutes on roller).

Each kit contains Instructions For Use.

Each kit contains lot specific reference values insert.

ITEMS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

The below products can be used in conjunction with Thromboplastin L:

REF 5519	ISI Calibrant Plasma Set
REF 5490	INR Reference Set

STORAGE, SHELF-LIFE AND STABILITY

Unopened reagents are stable until the given expiry date when stored under conditions indicated on the vial or kit label.

Thromboplastin L	Opened vials are stable for 2 months at *2 – *8°C, 5 days at *15°C (on-board Sysmex CA-1500) and 6 hours at *37°C (on-board AC-4 including reagent container and cap). A shift-use stability of 7 days (Sysmex CA-1500) can be achieved. DO NOT FREEZE. Large clumps of particles or changes in expected values may indicate product deterioration.
------------------	--

SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

Plastic or siliconised glass should be used throughout. Blood (9 parts) should be collected into 3.2% or 3.8% sodium citrate anticoagulant (1 part). Separate plasma after centrifugation at 1500 x g for 15 minutes. Plasma should be kept at *18 – *24°C. Testing should be completed within 4 hours of sample collection, or plasma can be stored frozen at -20°C for 2 weeks or -70°C for 6 months. Thaw quickly at *37°C prior to testing. Do not keep at *37°C for more than 5 minutes⁸.

PROCEDURE

For accurate INR reporting, it is recommended to determine the laboratory specific ISI of the reagent with the testing system in use. The Helena Biosciences Europe ISI Calibrant Plasma Set (REF 5519) is recommended for this purpose^{1,2}. This should be performed for each new reagent batch. The Helena Biosciences Europe INR Reference Set (REF 5490) should be used to check for shifts in the local system ISI which have been noted with changes in laboratory temperature and post instrument servicing, amongst other local variables.

Manual Method

- Mix sufficient Thromboplastin L to complete the anticipated testing for the day and incubate at *37°C for no more than 4 hours.
- Pre-warm 0.1 mL of the test plasma at *37°C for 2 minutes.
- Add 0.2 mL of freshly mixed thromboplastin reagent to the plasma while simultaneously starting a stopwatch.
- Note the time for clot formation to the nearest 0.1 seconds.

Automated Method

Refer to the appropriate instrument operator manual for detailed instructions or contact Helena Biosciences Europe for instrument specific application guides.

INTERPRETATION OF RESULTS

Results should be reported to the nearest 0.1 seconds and duplicates should agree within 5% of each other. %PT values can be interpolated from the calibration graph (%PT of PT Calibration plasmas versus measured clot time), which should be a straight line when plotted on log-log graph paper.

INR values can be calculated using the following formula: $INR = (PT \text{ Time Patient} / \text{Mean Normal PT Time})^{ISI}$

For clear guidance on the indications for and management of patients on warfarin, please refer to The British Society for Haematology, for their most current edition of 'Guidelines on oral anticoagulation with warfarin'. At time of printing this is the 2011 fourth edition⁹.

LIMITATIONS

The use of serial dilutions of a reference plasma for the %PT curve is not recommended as this can lead to discrepancies caused by the low fibrinogen in the reference plasma dilutions which are not reflected in patient samples having predominantly normal fibrinogen levels. Helena Biosciences Europe advise use of the 5504R %PT/Direct INR kit for this purpose.

QUALITY CONTROL

Each laboratory should establish a quality control program. Normal and abnormal control plasmas should be tested prior to each batch of patient samples, to ensure satisfactory instrument and operator performance. If controls do not perform as expected, patient results should be considered invalid.

Helena Biosciences Europe supplies the following controls available for use with this product:

REF 5186	Routine Control N
REF 5187	Routine Control A
REF 5183	Routine Control SA
REF 5490	INR Reference Set

REFERENCE VALUES

Reference values can vary between laboratories depending on the techniques and systems in use. For this reason each laboratory should establish its own reference ranges. This is particularly important for local ISI calibration. Using the Sysmex series of instruments, normal values ranging from 11.50 - 14.60 seconds; 0.930 - 1.160 INR; 79.10 - 112.80 %PT are typical.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The following performance characteristics have been determined by Helena Biosciences Europe or their representatives using a Sysmex CA-1500 coagulation instrument. Each laboratory should establish its own performance data.

Reproducibility	Routine Control N		Routine Control A		Routine Control SA	
	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Repeatability	0.07	0.59	0.24	1.09	0.45	1.11
Between-run	0.10	0.83	0.16	0.75	0.49	1.20
Between-day	0.04	0.32	0.06	0.27	0.25	0.62
Within-device / Laboratory	0.12	1.07	0.29	1.35	0.72	1.75

Interferences

Helena Thromboplastin L is insensitive to Heparin levels of up to 2 U/mL. Using a 5% interference threshold, there is no significant interference from Haemoglobin at concentrations up to 10 g/L. Using a 5% interference threshold, there is no significant interference from Bilirubin at concentrations up to 0.5 g/L for Thromboplastin L. Lipid interference testing demonstrates that lipid levels do not directly affect the clot time of the reagent up to 3.75g/L. Lipid concentrations in excess of this prevent clot detection.

Method Comparison

Comparison of clot time in seconds and INR values were determined using Thromboplastin L and Thromboplastin LI on 268 samples. The following correlations were obtained:

Thromboplastin L (Seconds) = 0.9911x + 0.1038	$r^2 = 0.9941$	n = 268
Thromboplastin L (INR) = 0.9853x + 0.0261	$r^2 = 0.9500$	n = 268

BIBLIOGRAPHY

- Quick AJ (1935) A Study of the Coagulation Defect in Hemophilia and Jaundice, *Am. J. Med. Sci*, **190**: 501.
- Biggs R (1976) Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications, London.
- Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine J, Dalen JE (1989) Optimal Therapeutic Range for Oral Anticoagulants, *Chest*, **95**: 5S-11S.
- Poller L (1986) Laboratory Control of Anticoagulant Therapy, *Sem. Thromb. Haemostasis*, **12**: 13-19.
- World Health Organisation (1984) Expert Committee on Biological Standards, *Technical Series*, **700**: 19.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5th edn. CLSI: H21-A5.
- Poller L, Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) The value of plasma calibrants in correcting coagulometer effects on International Normalised Ratios (INR): An international multicentre study, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 358-365.
- Poller L, Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) A comparison of lyophilised artificially depleted plasmas and lyophilised plasmas from warfarin treated patients in correcting for coagulometer effects on International Normalised Ratios, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 366-371.
- Keeling D (2011) Guidelines on Oral Anticoagulation with warfarin: Forth Edition, *British Journal of Haematology*, **154**(3): 311-324.

Thromboplastin L

Fiche technique



UTILISATION

Le kit Thromboplastin L est destiné à la réalisation des analyses de l'hémostase basées sur la formation de caillots.

La première méthode de détermination standardisée du temps de prothrombine en une étape a été développée en 1935 par le Dr. Armand Quick. Cette méthode de Quick constitue désormais l'analyse de base de la coagulation servant à diagnostiquer des anomalies des facteurs de coagulation, congénitales ou acquises, à partir de la voie extrinsèque (facteurs II, V, VII et X)^{1,2}. Elle sert aussi à l'induction et au monitoring des thérapies avec anticoagulants oraux³⁻⁶ et elle peut être utilisée pour évaluer la capacité de synthèse des protéines du foie chez les patients souffrants de troubles hépatiques chroniques ou aigus. Le Thromboplastin L provient de cerveaux de lapin mais il ressemble au BCT humain en raison de son indice de sensibilité international (ISI) faible. L'ISI du Thromboplastin L est d'environ 1,1 et est étalonné en comparaison avec la préparation internationale de référence de l'OMS⁵. Le Thromboplastin L convient tout particulièrement au monitoring des thérapies avec anticoagulants oraux et, utilisé conjointement au plasma carencé en un facteur approprié, à la détermination de l'activité du facteur de la voie extrinsèque. La Thromboplastine tissulaire, en présence d'ions calcium, est un activateur qui démarre la voie extrinsèque de la coagulation. Quand un mélange de Thromboplastine tissulaire et d'ions calcium est ajouté à un plasma citraté normal, le processus de coagulation, qui doit conduire à la production d'un caillot fibreux, s'active. Si la voie extrinsèque présente une anomalie, le temps nécessaire à la formation du caillot est allongé suivant la gravité du trouble de la coagulation.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Les réactifs du kit sont à usage diagnostique *in vitro* uniquement – NE PAS INGÉRER. Porter un équipement de protection individuelle approprié lors de la manipulation de tous les composants du kit. Consulter la fiche de données de sécurité du produit pour obtenir le lien vers les phrases de risque et les conseils de prudence le cas échéant. Éliminer les composants conformément aux églementations locales.

COMPOSITION

Composant	Contient	Description	Préparation
Thromboplastin L	2 x 5 mL (REF 5265HL) 8 x 5 mL (REF 5265L) 10 x 10 mL (REF 5267L)	Thromboplastine liquide de cerveux de lapin contenant du chlorure de calcium, des stabilisateurs et des conservateurs.	La thromboplastine liquide calcifiée est prête à l'emploi. Aucun calcium supplémentaire n'est nécessaire pour réaliser des déterminations standard du TP. Le contenu du flacon doit être bien mélangé avant utilisation (5 minutes sur un mélangeur à rouleaux).

Chaque kit contient une fiche technique.

Chaque kit contient valeurs de référence spécifiques du lot.

MATÉRIEL NÉCESSAIRE NON FOURNI

Les produits ci-dessous peuvent être utilisés en conjonction avec la Thromboplastin L :

REF 5519	ISI Calibrant Plasma Set
REF 5490	INR Reference Set

CONSERVATION, DURÉE DE VIE UTILE ET STABILITÉ

Les flacons de réactif non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés dans les conditions indiquées sur l'étiquette du kit ou du flacon.

Thromboplastin L	Les flacons ouverts sont stables pendant 2 mois à *2 °C – *8 °C, pendant 5 jours à *15 °C (à bord du Sysmex CA-1500) et pendant 6 heures à *37 °C (à bord de l'AC-4, récipient de réactif et capuchon inclus). Il est possible d'obtenir une stabilité de période de travail de 7 jours (Sysmex CA-1500). NE PAS CONGELER. La présence de d'amas de particules ou un écart par rapport aux valeurs prévues indique une détérioration du produit.
------------------	--

PRÉLÈVEMENT ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

Utiliser tout au long du prélèvement du plastique ou du verre siliconé. Mélanger 9 volumes de sang et 1 volume de citrate de sodium à 3,2% ou 3,8%. Séparer le plasma après centrifugation à 1500 x g pendant 15 minutes. Conserver le plasma entre *18 – *24°C. L'analyse doit être terminée dans les 4 heures suivant le prélèvement de l'échantillon ; sinon, il est possible de congeler le plasma 2 semaines à -20°C ou 6 mois à -70°C. Décongeler rapidement à *37°C avant de réaliser l'analyse. Ne pas laisser à *37°C plus de 5 minutes⁸.

PROCÉDURE

Pour obtenir un RNI (rapport normalisé international) précis, il est recommandé à chaque laboratoire de déterminer l'ISI spécifique du réactif avec le système d'analyse utilisé. Il est conseillé d'utiliser le ISI Calibrant Plasma Set Helena Biosciences Europe (REF 5519) pour cela^{1,2}. Cette opération doit être réalisée pour chaque nouveau lot de réactif. Le kit RNI de référence Helena Biosciences Europe (REF 5490) doit être utilisé pour vérifier l'existence d'un décalage de l'ISI du système local déterminé en raison d'une variation de la température du laboratoire, suite à une opération de maintenance réalisée sur l'instrument ou toute autre variable locale.

Méthode Manuelle

- Mélanger du Thromboplastin L en quantité suffisante pour réaliser les analyses prévues dans la journée et incuber à *37 °C pendant 4 heures au maximum.
- Préchauffer 0,1 mL de plasma à *37°C pendant 2 minutes.
- Ajouter 0,2 mL de réactif de thromboplastine fraîchement mélangé au plasma et démarrer à ce moment un chronomètre.
- Relever le temps de formation du caillot en arrondissant au dixième de seconde.

Méthodes Automatisées

Consulter le manuel d'utilisation de l'instrument approprié pour obtenir des instructions détaillées ou contacter Helena Biosciences Europe pour obtenir des notes d'application spécifiques à l'instrument.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats doivent être indiqués en arrondissant au dixième de seconde et l'écart maximal entre eux est de 5%. Il est possible d'interpoler les valeurs de %TP à partir de la courbe d'étalonnage (%TP des plasmas d'étalonnage du TP par rapport au temps de coagulation mesuré), qui doit correspondre à une ligne droite quand elle est représentée sur du papier logarithmique.

La formule suivante permet de calculer les valeurs du RNI: $RNI = (Temps \ TP \ patient / Temps \ TP \ moyen \ normal)^{ISI}$

Pour obtenir des informations claires quant aux indications et à la prise en charge des patients sous warfarin, consulter la British Society for Haematology pour obtenir la dernière édition des Guidelines on oral anticoagulation with warfarin (Recommandations relatives à l'anticoagulothérapie orale avec la warfarine). Au moment de l'impression du présent document, il s'agit de la quatrième édition de 2011⁹.

LIMITES

Il est déconseillé de réaliser des dilutions du plasma de référence pour la courbe de %TP, car cela risquerait d'entraîner des divergences dues au faible taux de fibrinogène présent dans les dilutions du plasma de référence, ce qui ne serait pas représentatif des échantillons patients qui ont principalement des taux de fibrinogène normaux. Helena Biosciences Europe conseille l'utilisation du kit 5504R %PT/Direct INR dans ce but.

CONTRÔLE QUALITÉ

Chaque laboratoire doit établir un programme de contrôle qualité. Les plasmas de contrôle, normaux et anormaux, doivent être testés avant chaque lot d'échantillons patients afin de s'assurer que l'instrument et l'opérateur offrent des performances satisfaisantes. Si les contrôles ne donnent pas les résultats prévus, les résultats du patient doivent être considérés comme non valables.

Helena Biosciences Europe distribue les contrôles suivants à utiliser avec ce produit:

REF 5186	Routine Control N
REF 5187	Routine Control A
REF 5183	Routine Control SA
REF 5490	INR Reference Set

VALEURS DE RÉFÉRENCE

Les valeurs de référence peuvent varier d'un laboratoire à l'autre suivant les techniques et les systèmes utilisés. C'est pour cette raison qu'il appartient à chaque laboratoire de déterminer ses propres plages de référence. Ceci est particulièrement important pour l'étalonnage de l'ISI local. Avec les instruments de la série Sysmex, l'intervalle type des valeurs normales est de 11,50 - 14,60 secondes; 0,930 - 1.160 INR; 79.10 - 112.80 %PT .

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES

Helena Biosciences Europe ou ses mandataires ont déterminé les caractéristiques de performance suivantes en utilisant un instrument de coagulation Sysmex CA-1500. Chaque laboratoire doit établir ses propres données de performance.

Reproductibilité	Routine Control N		Routine Control A		Routine Control SA	
	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Répétabilité	0,07	0,59	0,24	1,09	0,45	1,11
Inter-séries	0,10	0,83	0,16	0,75	0,49	1,20
Inter-jours	0,04	0,32	0,06	0,27	0,25	0,62
Intra-dispositif/Laboratoire	0,12	1,07	0,29	1,35	0,72	1,75

Interférences

Thromboplastin L (ISI faible) d'Helena ne présente pas d'interférences avec un taux d'héparine jusqu'à 2 U/mL. En utilisant un seuil d'interférence de 5 %, il n'y a pas d'interférences significatives de l'hémoglobine à une concentration jusqu'à 10 g/L. En utilisant un seuil d'interférence de 5 %, il n'y a pas d'interférences significatives de la bilirubine à une concentration jusqu'à 0,5 g/L pour la Thromboplastin L. Une évaluation de l'interférence des lipides montre que les taux de lipides n'affectent pas le temps de coagulation du réactif jusqu'à 3,75 g/L. Une concentration en lipides dépassant cette limite empêche la détection du caillot.

Comparaison de la méthode

Des comparaisons du temps de coagulation en secondes et en valeurs de RNI ont été déterminées en utilisant les produits Thromboplastin L et Thromboplastin LI avec 268 échantillons. Les corrélations suivantes ont été obtenues:

Thromboplastin L (seconde) = 0,9911x + 0,1038	$r^2 = 0.9941$	n = 268
Thromboplastin L (INR) = 0,9853x + 0,0261	$r^2 = 0.9500$	n = 268

BIBLIOGRAPHIE

- Quick AJ (1935) A Study of the Coagulation Defect in Hemophilia and Jaundice, *Am. J. Med. Sci*, **190**: 501.
- Biggs R (1976) Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications, London.
- Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine J, Dalen JE (1989) Optimal Therapeutic Range for Oral Anticoagulants, *Chest*, **95**: 5S-11S.
- Poller L (1986) Laboratory Control of Anticoagulant Therapy, *Sem. Thromb. Haemostasis*, **12**: 13-19.
- World Health Organisation (1984) Expert Committee on Biological Standards, *Technical Series*, **700**: 19.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5th edn. CLSI: H21-A5.
- Poller L, Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) The value of plasma calibrants in correcting coagulometer effects on International Normalised Ratios (INR): An international multicentre study, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 358-365.
- Poller L, Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) A comparison of lyophilised artificially depleted plasmas and lyophilised plasmas from warfarin treated patients in correcting for coagulometer effects on International Normalised Ratios, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 366-371.
- Keeling D (2011) Guidelines on Oral Anticoagulation with warfarin: Forth Edition, *British Journal of Haematology*, **154**(3): 311-324.

Thromboplastin L

Anleitung



VERWENDUNGSZWECK

Das Thromboplastin L Kit ist für koagulometrische Gerinnungstests vorgesehen.

Die erste standardisierte Prothrombinzeit als Einstufen-Test wurde 1935 von Dr. Armand Quick entwickelt. Mittlerweile ist er der Standard-Screeningtest in der Gerinnung zur Diagnose eines erworbenen oder erworbenen Gerinnungsfaktormangels des extrinsischen Systems (Faktor II, V, VII und X)^{1,2}. Er wird auch zur Einstellung und Überwachung von oralen Antikoagulanttherapien³⁻⁶ verwendet und kann bei chronischen und akuten Lebererkrankungen zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Leber bei der Proteinsynthese herangezogen werden. Thromboplastin L wird aus Kaninchenhirn gewonnen, ähnelt aber mit seinem niedrigen „International Sensitivity Index“ (ISI) humaner Blutgerinnungszeit. Der ISI von Thromboplastin L liegt bei ca. 1,1 und ist gegen WHO „International Reference Preparation“ kalibriert⁵. Thromboplastin L ist besonders für die Überwachung oraler Antikoagulanttherapien geeignet und, in Verbindung mit dem entsprechenden Faktor-Mangelplasma, bei der Messung von Faktorkativitäten im extrinsischen System. Gewebethromboplastin ist in Anwesenheit von Calcium-Ionen ein Aktivator, der das extrinsische Gerinnungssystem auslöst. Gibt man eine Mischung von Gewebethromboplastin und Calcium-Ionen zu normalem Citratplasma, wird die Gerinnungskaskade aktiviert und es bildet sich ein Fibringerinnsel. Besteht innerhalb des extrinsischen Systems ein Mangel, verlängert sich, je nach Schwere dieses Mangels, die Zeit bis zur Ausbildung eines Gerinnsels.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Die in diesem Kit enthaltenen Reagenzien sind ausschließlich für die Verwendung von *in-vitro*-Diagnosen vorgesehen. NICHT VERSCHLUCKEN. Tragen Sie beim Umgang mit sämtlichen Komponenten des Kits geeignete Schutzausrüstung. Beachten Sie gegebenenfalls die Verweise auf entsprechende Gefahren- und Vorbeugeerklärungen in der Produktsicherheitserklärung. Entsorgen Sie die Komponenten gemäß den örtlichen Vorschriften.

ZUSAMMENSETZUNG

Komponente	Inhalt	Beschreibung	Vorbereitung
Thromboplastin L	2 x 5 mL (REF 5265HL) 8 x 5 mL (REF 5265L) 10 x 10 mL (REF 5267L)	Flüssiges Thromboplastin aus Hasenhirn mit Calciumchlorid, Stabilisatoren und Konservierungsstoffen.	Das flüssige, kalzifizierte Thromboplastin ist einsatzbereit. Für die Durchführung von standardmäßigen PT-Analysen ist kein zusätzliches Calcium erforderlich. Der Inhalt der Ampulle muss vor der Verwendung gut gemischt werden (5 Minuten auf dem Walzenmischer).

Jedes Kit enthält eine Gebrauchsanweisung

Jedes Kit enthält chargenspezifischen Referenzwerten

ERFORDERLICHE, ABER NICHT MITGELIEFERTER ARTIKEL

Die folgenden Produkte können in Kombination mit Thromboplastin L verwendet werden:

REF 5519	ISI Calibrant Plasma Set
REF 5490	INR Reference Set

LAGERUNG, HALTBARKEIT UND STABILITÄT

Ungeöffnete Reagenzien sind unter den auf Verpackung oder Fläschchen angegebenen Lagerbedingungen bis zum aufgedruckten Verfallsdatum stabil.

Thromboplastin L	Offene Ampullen sind 2 Monate bei *2 – *8°C, 5 Tage bei *15°C (im Sysmex CA-1500) und 6 Stunden bei *37°C (im AC-4 mit Reagenzbehälter und Deckel) stabil. Eine Stabilität von 7 Tagen im Schlichtensatz (Sysmex CA-1500) kann erreicht werden. NICHT EINFRIEREN. Große Verklumpungen oder Veränderungen in den Normalwerten können auf eine Verfall des Produkts hinweisen.
------------------	--

PROBENENTNAHME UND VORBEREITUNG

Nur Plastik oder Silikonglas verwenden. Blut (9 Teile) sollte in 3,2% oder 3,8% Natriumcitrat als Antikoagulant (1 Teil) entnommen werden. 15 Minuten bei 1500 g zentrifugieren und Plasma abpipettieren. Plasma bei *18 – *24°C lagern. Plasma sollte innerhalb von 4 Stunden verarbeitet oder tief gefahren bei -20°C für 2 Wochen oder -70°C für 6 Monat gelagert werden. Vor dem Testen schnell bei *37°C auftauen. Nicht länger als 5 Minuten bei *37°C belassen⁸.

VORGEHENSWEISE

Thromboplastin L

Istruzioni per l'uso

SCOPO PREVISTO

IlI kit Thromboplastin L è concepito per l'esecuzione di dosaggi di emostasi basati sulla presenza di coaguli.

I primo test del tempo di protrombina standardizzato venne messo a punto dal Dr. Armand Quick nel 1935. Attualmente, questo test è diventato il metodo basilare di screening della coagulazione per la diagnosi di deficienze congenite ed acquisite dei fattori di coagulazione dal percorso estrinseco (fattori II, V, VII e X)^{1,2}. Questo test viene utilizzato anche per l'indagine e il monitoraggio della terapia anticoagulante orale³⁻⁵ e può essere impiegato per valutare la capacità di sintesi proteica del fegato in disordini epatici cronici o acuti.

Il kit Thromboplastin L è realizzato a partire da cervello di coniglio, ma rassomiglia a BCT umano in termini di basso indice di sensibilità internazionale (ISI). L'ISI del kit Thromboplastin L è approssimativamente pari a 1,1 ed è calibrato rispetto alla preparazione di riferimento internazionale dell'OMS². Il kit Thromboplastin L è particolarmente indicato per il monitoraggio della terapia anticoagulante orale e, in combinazione con plasma carente del fattore appropriato, per la misurazione dell'attività del fattore nel percorso estrinseco. In presenza di ioni di calcio, la tromboplastina tissutale è un attivatore che dà inizio al percorso di coagulazione estrinseco. Quando una miscela di tromboplastina tissutale e di ioni di calcio viene aggiunta a normale plasma citrato, si attiva il meccanismo di coagulazione che porta alla formazione di un coagulo di fibrina. Qualora sussista una deficienza all'interno del percorso estrinseco, il tempo richiesto per la formazione del coagulo risulterà prolungato in funzione della gravità della deficienza.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

I reagenti contenuti in questo kit sono destinati esclusivamente alla diagnostica *in vitro* - NON INGERIRE. Indossare un'adeguata attrezzatura protettiva personale durante la manipolazione di tutti i componenti del kit. Per conoscere i relativi simboli precauzionali e di pericolo, laddove pertinente, fare riferimento alla dichiarazione di sicurezza del prodotto. Smaltire i componenti conformemente alle normative locali vigenti.

COMPOSIZIONE

Componente	Contiene	Descrizione	Preparazione
Thromboplastin L	2 x 5 mL (REF 5265HL) 8 x 5 mL (REF 5265L) 10 x 10 mL (REF 5267L)	Tromboplastina liquida di cervello di coniglio contenente cloruro di calcio, stabilizzatori e conservanti.	La tromboplastina calcica liquida è pronta all'uso. Per eseguire dosaggi PT standard non è necessario altro calcio. Il contenuto della fiala deve essere miscelato accuratamente prima dell'uso (5 minuti su un rullo).

Ogni kit contiene un Istruzioni per l'uso.

Ogni kit contiene un inserto recante i valori di riferimento specifici per il lotto.

MATERIALI NECESSARI, MA NON IN DOTAZIONE

In combinazione con la Thromboplastin L è possibile utilizzare i seguenti prodotti:

REF 5519	ISI Calibrant Plasma Set
REF 5490	INR Reference Set

CONSERVAZIONE, VITA UTILE E STABILITÀ

I reagenti non aperti sono stabili fino alla data di scadenza indicata se conservati nelle condizioni riportate sul flacone o sull'etichetta del kit

Thromboplastin L	Le fiale aperte sono stabili per 2 mesi ad una temperatura compresa tra °2 e °8°C, per 5 giorni a °15°C (Sysmex CA-1500 on-board) e per 6 ore a °37°C (AC-4 on-board compresi il contenitore del reagente e il tappo). È possibile ottenere una stabilità d'uso di 7 giorni (Sysmex CA-1500). NON CONGELARE. Ammassi consistenti di particelle o variazioni nei valori previsti possono essere indice di deterioramento del prodotto.
------------------	---

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Nel corso dell'intera procedura è necessario utilizzare plastica o vetro silicizzato. Il sangue (9 parti) deve essere raccolto in sodio citrato al 3,2% o al 3,8% come anticoagulante (1 parte). Separare il plasma in seguito a centrifugazione a 1500 x g per 15 minuti. Il plasma deve essere conservato a °18 – °24°C. I test devono essere completati entro 4 ore dalla raccolta dei campioni; in alternativa, il plasma può essere conservato congelato a °20°C per 2 settimane o a °-70°C per 6 mese. Decongelare rapidamente a °37°C prima di eseguire i test. Non conservare a °37°C per oltre 5 minuti⁶.

PROCEDURA

Per un rilevamento accurato dell'INR si raccomanda di determinare l'ISI specifico del laboratorio per il reagente con il sistema di test in uso. A tale scopo si raccomanda il ISI Calibrant Plasma Set (REF 5519) di Helena Biosciences Europe[®]. Questa procedura deve essere eseguita per ogni nuovo lotto di reagente. L'INR Reference Set (REF 5490) di Helena Biosciences Europe deve invece essere utilizzato per rilevare eventuali spostamenti dell'ISI del sistema locale osservati in concomitanza con cambiamenti della temperatura del laboratorio e in seguito a manutenzione dello strumento, tra le altre variazioni locali.

Metodo Manuale

- Miscelare un quantitativo di Thromboplastin L sufficiente a completare i test previsti per la giornata e incubare a +37°C per un massimo di 4 ore.
- Preiscaldare 0,1 mL di plasma di prova a °37°C per 2 minuti.
- Aggiungere al plasma 0,2 mL di reagente a base di tromboplastina appena miscelato, azionando contemporaneamente un cronometro.
- Annotare il tempo di formazione del coagulo con un'approssimazione a 0,1 secondi.

Metodo Automatico

Fare riferimento al manuale utente dello strumento appropriato per istruzioni dettagliate oppure contattare Helena Biosciences Europe per le note applicative specifiche dello strumento.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I risultati devono essere indicati con un'approssimazione a 0,1 secondi e le ripetizioni devono corrispondere con una tolleranza del 5%. I valori di %PT possono essere interpolati dal grafico di calibrazione (%PT dei plasmi di calibrazione PT vs tempo di coagulazione rilevato), che, se tracciato su carta a doppia scala logaritmica, deve apparire sotto forma di linea retta.

I valori di INR possono essere calcolati utilizzando la seguente formula:

INR = (Tempo di PT Paziente / Tempo di PT normale medio)^{ISI}

Per una guida chiara sulle indicazioni per la gestione dei pazienti con warfarina fare riferimento a The British Society for Haematology per la loro edizione più aggiornata delle "Linee guida sull'anticoagulazione orale con warfarina". Al momento della stampa questa è la quarta edizione del 2011⁷.

LIMITAZIONI

Si sconsiglia l'impiego di diluizioni seriali di un plasma di riferimento per la curva %PT, che infatti possono dare luogo a discrepanze dovute al basso livello di fibrinogeno nelle diluizioni del plasma di riferimento, che non compaiono invece nei campioni dei pazienti con livelli di fibrinogeno prevalentemente normali. Helena Biosciences Europe consiglia di utilizzare a questo scopo il kit 5504R %PT/Direct INR.

CONTROLLO QUALITÀ

Ogni laboratorio deve definire un programma di controllo qualità. I plasmi di controllo normali e anormali devono essere testati prima di ogni lotto di campioni di pazienti, per garantire un livello prestazionale soddisfacente sia per quanto riguarda lo strumento che per l'operatore. Qualora i controlli non funzionassero come previsto, i risultati relativi ai pazienti dovranno essere considerati non validi.

Helena Biosciences Europe mette a disposizione i seguenti controlli utilizzabili con questo prodotto:

REF 5186	Routine Control N
REF 5187	Routine Control A
REF 5183	Routine Control SA
REF 5490	INR Reference Set

VALORI DI RIFERIMENTO

Per la sicurezza del paziente, è necessario che il sistema sia monitorato continuamente da un operatore qualificato. Per tale motivo ciascun laboratorio dovrà elaborare i propri range di riferimento. Ciò è particolarmente importante per la calibrazione dell'ISI locale. Con l'impiego della gamma di strumenti Sysmex, i valori normali che variano tra 11,50 - 14,60 secondi; 0,930 - 1.160 INR; 79.10 - 112.80 %PT sono ritenuti tipici.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

Le seguenti caratteristiche prestazionali sono state determinate da Helena Biosciences Europe o dai propri rappresentanti con l'utilizzo di uno strumento di coagulazione Sysmex CA-1500. Ciascun laboratorio dovrà pertanto elaborare i propri dati prestazionali.

Riproducibilità						
Campione	Routine Control N		Routine Control A		Routine Control SA	
	<i>SD</i>	<i>CV (%)</i>	<i>SD</i>	<i>CV (%)</i>	<i>SD</i>	<i>CV (%)</i>
Ripetibilità	0,07	0,59	0,24	1,09	0,45	1,11
Tra le serie	0,10	0,83	0,16	0,75	0,49	1,20
Tra giorni	0,04	0,32	0,06	0,27	0,25	0,62
All'interno del dispositivo/laboratorio	0,12	1,07	0,29	1,35	0,72	1,75

Interferenze

La Thromboplastin L Helena non è sensibile ai livelli di eparina di oltre 2 U/mL. Utilizzando una soglia di interferenza del 5%, non risulta esserci alcuna significativa interferenza da parte dell'emoglobina a concentrazioni fino a 10 g/l. Utilizzando una soglia di interferenza del 5%, non risulta esserci alcuna significativa interferenza da parte della bilirubina a concentrazioni fino a 0,5 g/l per la Thromboplastin L. I test per le interferenze dei lipidi dimostrano che i livelli dei lipidi non influenzano direttamente il tempo di coagulazione del reagente fino a 3,75 g/L. Concentrazioni lipidiche superiori a questo valore impediscono il rilevamento del coagulo.

Confronto dei metodi

Si è eseguito un confronto su 268 campioni tra il tempo di coagulazione in secondi e i valori INR utilizzando la tromboplastina L e la tromboplastina LI. Si sono ottenute le seguenti correlazioni:

Thromboplastin L (secondi) = 0,9911x + 0,1038	r ² = 0,9941	n = 268
Thromboplastin L (INR) = 0,9853x + 0,0261	r ² = 0,9500	n = 268

BIBLIOGRAFIA

- Quick AJ (1935) A Study of the Coagulation Defect in Hemophilia and Jaundice, *Am. J. Med. Sci*, **190**: 501.
- Biggs R (1976) Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications, London.
- Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine J, Dalen JE (1989) Optimal Therapeutic Range for Oral Anticoagulants, *Chest*, **95**: 5S-11S.
- Poller L (1986) Laboratory Control of Anticoagulant Therapy, *Sem. Thromb. Haemostasis*, **12**: 13-19.
- World Health Organisation (1984) Expert Committee on Biological Standards, *Technical Series*, **700**: 19.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5th edn. CLSI: H21-A5.
- Poller L., Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) The value of plasma calibrants in correcting coagulometer effects on International Normalised Ratios (INR): An international multicentre study, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 358-365.
- Poller L., Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) A comparison of lyophilised artificially depleted plasmas and lyophilised plasmas from warfarin treated patients in correcting for coagulometer effects on International Normalised Ratios, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 366-371.
- Keeling D (2011) Guidelines on Oral Anticoagulation with warfarin: Forth Edition, *British Journal of Haematology*, **154**(3): 311-324.

Thromboplastin L

Instrucciones de uso

USO PREVISTO

El uso previsto del kit Thromboplastin L es realizar ensayos de hemostasia basados en la coagulación.

La primera prueba estandarizada de la protrombina en una sola etapa fue desarrollada por el Dr. Armand Quick en 1935. Ahora se ha convertido en la prueba de cribado básico de la coagulación para el diagnóstico de deficiencias congénitas y adquiridas de factores de coagulación de la vía extrínseca (factores II, V, VII y X)^{1,2}. Se usa también para la inducción y monitorización del tratamiento anticoagulante oral³⁻⁵ y puede usarse para valorar la capacidad de síntesis de proteínas del hígado en trastornos hepáticos crónicos o agudos.

La Thromboplastin L tiene su origen en cerebro de conejo, pero se parece a la BCT humana en su bajo Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). El ISI de Thromboplastin L es de aproximadamente 1,1 y se calibra contra el preparado de referencia internacional de la OMS². La prueba de Thromboplastin L está especialmente adaptada a la monitorización del tratamiento anticoagulante oral y, conjuntamente con el plasma deficiente en el factor oportuno, la medición de la actividad de los factores en la vía extrínseca. La tromboplastina tisular, en presencia de iones calcio, es un activador que inicia la vía extrínseca de la coagulación. Cuando se añade una mezcla de tromboplastina tisular e iones calcio al plasma normal citratado, se activa el mecanismo de coagulación, conduciendo a un coágulo de fibrina. Si se produce una deficiencia dentro de la vía extrínseca, el tiempo necesario para la formación de coágulos se prolongará dependiendo de la intensidad de la deficiencia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los reactivos que contiene este kit son sólo para uso de diagnóstico *in vitro*: NO INGERIR. Lleve el equipo de protección personal adecuado cuando utilice todos los componentes del kit. Consulte la declaración de seguridad del producto para saber más sobre las indicaciones adecuadas de advertencia y riesgo. Desechar los componentes de conformidad con las normativas locales.

COMPOSICIÓN

Componente	Contiene	Descripción	Preparación
Thromboplastin L	2 x 5 mL (REF 5265HL) 8 x 5 mL (REF 5265L) 10 x 10 mL (REF 5267L)	Tromboplastina líquida de cerebro de conejo que contiene cloruro de calcio, estabilizadores y conservantes.	La tromboplastina líquida calcificada está lista para su uso. No es necesario más calcio para realizar pruebas estándar de PT. Los contenidos del vial se deben mezclar bien antes de utilizarlo (5 minutos en el rodillo).

Cada kit contiene instrucciones de uso.

Cada kit contiene valores de referencia específicos insertados del lote.

ARTÍCULOS NECESARIOS NO SUMINISTRADOS

Los siguientes productos se puede utilizar junto con la Thromboplastin L:

REF 5519	ISI Calibrant Plasma Set
REF 5490	INR Reference Set

ALMACENAMIENTO, CADUCIDAD Y ESTABILIDAD

Los reactivos no abiertos son estables hasta la fecha de caducidad indicada cuando se conservan en las condiciones indicadas en el vial o en la etiqueta del kit.

Thromboplastin L	Los viales abiertos permanecen estables durante 2 meses a una temperatura de entre °2 – °8°C, 5 días a una temperatura mayor a °15°C (en el Sysmex CA1500), y 6 horas a la temperatura mayor a °37°C (en el AC-4, incluido el contenedor del reactivo y el tapón). Se puede conseguir estabilidad multiuso de 7 días (Sysmex CA-1500). NO CONGELAR. Los grumos grandes de partículas o los cambios en los valores esperados pueden indicar deterioro del producto.
------------------	--

RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Debe usarse siempre plástico o vidrio silicizado. Debe recogerse sangre (9 partes) en el anticoagulante citrato sódico al 3,2% o al 3,8% (1 parte). Separar el plasma después de la centrifugación a 1500 x g durante 15 minutos. El plasma debe conservarse a °18 – °24°C. Las pruebas deberían terminarse en 4 horas desde la recogida de las muestras o el plasma puede conservarse congelado a °20°C durante 2 semanas o °-70°C durante 6 mes. Descongelar rápidamente a °37°C antes de realizar la prueba. No conservar a °37°C durante más de 5 minutos⁶.

PROCEDIMIENTO

Para la comunicación exacta del INR, se recomienda determinar la ISI específica del laboratorio del reactivo con el sistema de prueba en uso. Se recomienda el ISI Calibrant Plasma Set de Helena Biosciences Europe (REF 5519) para este fin⁸. Esto debe realizarse para cada nuevo lote de reactivos. Debe usarse el Set de Referencia de INR de Helena Biosciences Europe (REF 5490) para comprobar las desviaciones en el ISI del sistema local que se han observado con cambios en la temperatura del laboratorio y el mantenimiento poinstrumental, entre otras variaciones locales.

Método Manual

- Mezclar la cantidad suficiente de Thromboplastin L para completar la prueba anticipada para el día e incubar a +37°C durante un período de tiempo no superior a 4 horas.
- Precaliente 0,1 mL del plasma de prueba a °37°C durante 2 minutos.
- Añada 0,2 mL de reactivo de tromboplastina recién mezclado al plasma mientras pone en marcha simultáneamente un cronómetro.
- observa el tiempo hasta la formación del coágulo procurando afinar en la décima 0,1 de segundo más próxima.

Método Automatizado

Consulte el manual del usuario del instrumento adecuado para instrucciones detalladas o póngase en contacto con Helena Biosciences Europe para notas de aplicación específicas del instrumento.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados deben comunicarse en los 0,1 segundos más próximos y las pruebas duplicadas deben estar de acuerdo entre sí dentro del 5%. Los valores de %TP pueden interpolarse a partir del gráfico de calibración (%TP de los plasmas de calibración del TP frente al tiempo de coágulo medio) que debe ser una línea recta cuando se representa en un papel de gráficos log-log.

Los valores de INR pueden calcularse usando la siguiente fórmula:

INR = (Tiempo de TP Paciente / Tiempo de TP normal medio)^{ISI}

Si necesita una guía clara de indicaciones y tratamiento de pacientes con warfarina, consulte The British Society for Haematology y su última edición de "Guidelines on oral anticoagulation with warfarin" que, en el momento de impresión de este documento, se encuentra en su cuarta edición de 2011⁷.

LIMITACIONES

El uso de diluciones seriadas de un plasma de referencia para la curva de %TP no se recomienda, porque puede llevar a discrepancias producidas por el bajo fibrinógeno en las diluciones del plasma de referencia, que no se reflejan en las muestras de pacientes que tienen fundamentalmente niveles normales de fibrinógeno. Helena Biosciences Europe recomienda utilizar el kit 5504R %PT/INR directa a tal fin.

CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio debe establecer un programa de control de calidad. Los controles normales y anormales deben estudiarse antes de cada lote de muestras del paciente, para asegurar un funcionamiento adecuado del instrumento y el operador. Si los controles no se realizan como se esperaba, los resultados del paciente deben considerarse inválidos.

Helena Biosciences Europe suministra los siguientes controles disponibles para usar con este producto:

REF 5186	Routine Control N
REF 5187	Routine Control A
REF 5183	Routine Control SA
REF 5490	INR Reference Set

VALORES DE REFERENCIA

Los valores de referencia pueden variar entre los laboratorios dependiendo de las técnicas y sistemas usados. Por esta razón, cada laboratorio debe establecer su propio intervalo normal. Esto es especialmente importante para la calibración local del ISI. Con la serie de instrumentos Sysmex, es frecuente que los valores normales varíen entre 11,50 - 14,60 segundos; 0,930 - 1.160 INR; 79.10 - 112.80 %PT .

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES

Las siguientes características de rendimiento han sido determinadas por Helena Biosciences Europe o sus representantes usando un instrumento de coagulación Sysmex CA-1500. Cada laboratorio debe establecer sus propios datos de rendimiento.

Reproductibilidad						
Muestra	Routine Control N		Routine Control A		Routine Control SA	
	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Repetibilidad	0,07	0,59	0,24	1,09	0,45	1,11
Entre series	0,10	0,83	0,16	0,75	0,49	1,20
Entre días	0,04	0,32	0,06	0,27	0,25	0,62
En el dispositivo/laboratorio	0,12	1,07	0,29	1,35	0,72	1,75

Interferencias

Helena Thromboplastin L no detecta niveles de heparina inferiores a 2 U/mL.Con un umbral de interferencia del 5%, no hay interferencias significativas de hemoglobina en concentraciones de hasta 10 g/L. Con un umbral de interferencia del 5%, no hay interferencias significativas de bilirubina en concentraciones de hasta 0,5 g/L para Thromboplastin L. La interferencia de lípidos demuestra que los niveles de lípidos no afectan directamente al tiempo de coagulacion del reactivo hasta 3,75 g/L. Las concentraciones de lípidos superiores evitan detectar la coagulación.

Comparación del método

La comparación del tiempo de coagulación y los valores INR se determinó con tromboplastina L y tromboplastina LI en 268 muestras. Se obtuvieron las siguientes correlaciones:

Thromboplastin L (segundo) = 0,9911x + 0,1038	r ² = 0,9941	n = 268
Thromboplastin L (INR) = 0,9853x + 0,0261	r ² = 0,9500	n = 268

BIBLIOGRAFÍA

- Quick AJ (1935) A Study of the Coagulation Defect in Hemophilia and Jaundice, *Am. J. Med. Sci*, **190**: 501.
- Biggs R (1976) Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications, London.
- Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine J, Dalen JE (1989) Optimal Therapeutic Range for Oral Anticoagulants, *Chest*, **95**: 5S-11S.
- Poller L (1986) Laboratory Control of Anticoagulant Therapy, *Sem. Thromb. Haemostasis*, **12**: 13-19.
- World Health Organisation (1984) Expert Committee on Biological Standards, *Technical Series*, **700**: 19.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2008) Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Haemostasis Assays: Approved Guideline, 5th edn. CLSI: H21-A5.
- Poller L., Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) The value of plasma calibrants in correcting coagulometer effects on International Normalised Ratios (INR): An international multicentre study, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 358-365.
- Poller L., Triplett DA, Hirsh J, Carroll J, Clarke K (1995) A comparison of lyophilised artificially depleted plasmas and lyophilised plasmas from warfarin treated patients in correcting for coagulometer effects on International Normalised Ratios, *Amer. J. Clin. Pathol*, **103**: 366-371.
- Keeling D (2011) Guidelines on Oral Anticoagulation with warfarin: Forth Edition, *British Journal of Haematology*, **154**(3): 311-324.

Тест-система "Жидкий тромбопластин"

инструкция

НАЗНАЧЕНИЕ

Комплект Тест-система "Жидкий тромбопластин" предназначен для выполнения анализов гемостаза на основе кровяного сгустка.

Впервые стандартизированный одностадийный тест для определения протромбинового времени был предложен д-ром Армандом Квиком в 1935г. Сейчас он стал основным скрининговым тестом для диагностики врожденного и приобретенного дефицтов факторов свертывания крови по внешнему пути (факторы II, V, VII и X)^{1,2}. Он также используется для мониторинга терапии оральными антикоагулантами^{3,4}, а также может применяться и для оценки белок синтетической функции печени при ее острых либо хронических заболеваниях.

Реагент приготовлен из экстракта ткани мозга кролика и по значению своего МИЧ (Международного Индекса Чувствительности) сопоставим со Стандартом Тромбопластина Британии (BCT – British Comparative Thromboplastin). МИЧ Жидкого тромбопластина примерно равен 1,1 и откалиброван относительно международного референс БОС². Жидкий тромбопластин особенно подходит для мониторинга терапии оральными антикоагулантами и для измерения активности факторов внешнего пути свертывания(вместе с соответствующей фактор-дефицитной плазмой). Тканевый тромбопластин в присутствии ионов кальция является активатором внешнего пути свертывания крови. При добавлении смеси тканевого тромбопластина с кальцием к нормальной цитратной плазме активируется механизм её свертывания, приводящий к образованию фибринового сгустка. Если у пациента имеет место дефицит факторов внешнего пути, то время, необходимое для образования сгустка будет удлиниться прямо пропорционально степени дефицита факторов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Содержащиеся в данном наборе реагенты предназначены только для *in vitro* диагностики– НЕ ПРИНИМАТЬ ВНИУТРЫ! При работе со всеми компонентами набора использовать соответствующие средства индивидуальной защиты. В случае необходимости см. свидетельство о безопасности изделия для ознакомления с соответствующими описаниями опасного воздействия и сведениями о мерах предосторожности. Удаление компонентов в отходы производите в соответствии с местными правилами.

СОСТАВ

Компоненты	Состав набора	Описание	Приготовление реагентов
Жидкий тромбопластин	2 x 5 мл (Kat.№ 5265HL) 8 x 5 мл (Kat.№ 5265L) 10 x 10 мл (Kat.№ 5267L)	Тромбопластин- кальциевая суспензия реагента из экстракта ткани мозга кролика, раствора хлорида кальция и стабилизаторов	Жидкий кальцинированный тромбопластин, готовый для использования. Для проведения теста ПВ дополнительный кальций не требуется. Содержимое флакона перемешать до использования (5 мин. на роллере)

Каждый набор содержит инструкцию по применению.

Вкладыш с указанием референсных значений к различным анализаторам и методам исследования, характерный для данного лота.

НЕОБХОДИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ, НЕ ВКЛЮЧЕННЫЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

Продукция ниже, которая может использоваться вместе с Тест-системой «Тромбопластин»:

Кат.№ 5519	Калибратор МИЧ
Кат.№ 5490	Контроль на МНО

ХРАНЕНИЕ, СРОК ГОДНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТЬ

Нескрытые флаконы с реагентами хранятся до истечения срока годности в условиях, указанных на этикетке.