

CRYO*check*[™] **IVD**

APCR POSITIVE CONTROL

CONTROLE APCR POSITIF

CRYO*check*[™]

Hemostasis Control Plasmas

APCR POSITIVE CONTROL

Intended Use

CRYO*check* APCR Positive Control is recommended for use as a positive control in the clot-based assessment of activated protein C resistance (APCR) in citrated human plasma.


Summary and Principle

Activated protein C (APC) is a serine protease with potent anticoagulant properties. During normal hemostasis, APC hinders clot formation through a mechanism of proteolytic inactivation of factors Va and VIIIa. A genetic single point mutation in the APC binding domain of the factor V gene, replacing Arg506 with Gln, was demonstrated to be both inherited and associated with familial thrombophilia¹⁻³. The resulting resistance of factor Va to activated protein C (APCR), often referred to as the factor V_{Leiden} mutation, is now recognized as a commonly inherited risk factor for venous thrombosis.

Clot-based assays have been described which screen for the presence of APCR using citrated human plasma^{4,6}. It is widely recommended, however, that individuals suspected of expressing this mutation on the basis of clotting assay results, undergo genetic testing. This will confirm the presence of the mutation at the molecular level and further define whether the patient is heterozygous, homozygous or normal⁷.

Reagents

CRYO*check* APCR Positive Control is citrated human plasma collected from donor(s) that have tested positive for APCR by clot-based screening assays. The plasma is then buffered, aliquoted and rapidly frozen. Each donor used in the preparation of this product has been genetically tested using polymerase chain reaction (PCR) based techniques to confirm the presence of the heterozygous form of the factor V_{Leiden} mutation.

 *All blood products should be treated as potentially infectious. Source material from which this product was derived was found to be negative when tested in accordance with current FDA required tests. No known test methods can offer assurance that products derived from human blood will not transmit infectious agents. Accordingly, these human blood based products should be handled and discarded as recommended for any potentially infectious human specimen⁸.*

Storage and Handling

When stored at -40 to -80 °C, CRYO*check* APCR Positive Control is stable to the end of the month indicated on the product packaging.

Thaw each vial at 37 °C (± 1 °C) in a waterbath. **The use of a dry bath or heating block for thawing is not recommended.** Thawing times are important and should be strictly adhered to. The use of a timer is recommended. Refer to the Thawing Table for recommended thawing times based on aliquot size. Allow thawed plasma to acclimate to room temperature (18 to 25 °C) and invert gently prior to use.

Thawing Table	
Aliquot Size	37 °C (± 1 °C) Waterbath
0.5 mL	3 minutes

CRYO*check* APCR Positive Control may be used for up to eight hours after thawing, if capped in the original vial and maintained at 2 to 8 °C. Allow refrigerated plasma to acclimate to room temperature (18 to 25 °C) and invert gently prior to use. **Thawed material should be discarded after eight hours and should not be refrozen.**

Availability

Product	Catalog #	Format
APCR Positive Control	APCR-05	25 vials x 0.5 mL

Instruments

Each lab should prepare the local instrument in accordance with the manufacturer’s instructions for use.

Procedure

After thawing and preparing CRYO*check* APCR Positive Control, use in accordance with established laboratory procedures for the quality control of clot-based assays for activated protein C resistance.

Materials Provided

- CRYO*check* APCR Positive Control

Materials Required but not Provided

- Waterbath capable of maintaining 37 °C (± 1 °C)
- Timer
- Assay reagents
- Coagulation instrument or assay system
- Sample cups
- Plastic disposable pipettes
- Volumetric pipette

Quality Control

Each laboratory should establish its own quality control (QC) ranges using acceptable statistical methods. These quality control ranges may then be used to monitor and validate the integrity of the test system⁹. For all coagulation tests, the laboratory must include at least two levels of control for every eight hours of operation and any time a change in reagents occurs¹⁰.

Results

Control results should fall within the laboratory’s established QC ranges provided the integrity of the test system has not been compromised.

Limitations of the Procedure

When proper control values are not obtained, assessment of each component of the test system including reagents, control plasmas, instrumentation and operator technique must be undertaken in order to ascertain that all other components are functioning properly.

Expected Values

The following ratios were observed with three lots of CRYO*check* APCR Positive Control using Instrumentation Laboratory IL Test APC Resistance V on an Organon Teknika MDA 180.

APCR Ratio	
Lot A	1.8
Lot B	1.7
Lot C	1.6

Actual APC ratios recovered with CRYO*check* APCR Positive Control may vary according to technique, instrument and reagent system used. It is recommended each laboratory establish its own mean values and tolerance limits for quality control purposes.

Performance Characteristics

The following percent coefficients of variation (%CV) were observed with three lots of CRYO*check* APCR Positive Control using Instrumentation Laboratory IL Test APC Resistance V on an Organon Teknika MDA 180.

Coefficient of Variation (%) n=10	
Lot A	1.29
Lot B	2.79
Lot C	1.21

Each laboratory should establish its own acceptable limits of performance for quality control samples.

CRYO*check*[™]

APCR POSITIVE CONTROL

CONTROLE APCR POSITIF

Intérêt du Coffret

Le CRYO*check* **APCR Positive Control** est recommandé en tant que contrôle positif dans l’évaluation de la résistance à la protéine C activée (APCR) par méthode chronométrique.


Résumé et Principe

La protéine C activée (PCa) est une sérine protéase ayant de puissantes propriétés anticoagulantes. Au cours d’une hémostase normal, la PCa retarde la formation du caillot à travers un mécanisme d’inactivation protéolytique des facteurs Va et VIIIa. Une simple mutation génétique Arg506→Gln localisée sur le gène du facteur V modifie l’un des sites de clivage du facteur V par la PCa. Cette mutation a été démontrée comme étant à la fois héréditaire et reliée à des thrombophilies familiales¹⁻³. La résistance à la PCa (RPCa) du facteur Va, souvent décrit comme la mutation V Leiden , est maintenue reconnue comme étant un facteur de risque héréditaire fréquent de thrombose veineuse.

Les dosages chronométriques vérifiant la présence de RPCa ont été décrits utilisant du plasma humain citraté^{4,6}. Il est fortement recommandé, cependant, que les plasmas individuels suspectés d’exprimer cette mutation sur la base des résultats par méthode chronométrique, soient testés par biologie moléculaire. Ceci permettra de confirmer la présence de la mutation et de définir précisément si le patient est hétérozygote, homozygote ou normal⁷.

Réactifs

Le plasma CRYO*check* APCR Positive Control est un plasma humain citraté collecté à partir de donneur(s) qui ont été testés positif pour la RPCa par méthode chronométrique. Le plasma est ensuite tamponné, aliquoté et congelé rapidement. Chaque donneur, utilisé dans la préparation de ce produit, a été testé par PCR et confirmé hétérozygote pour la mutation V Leiden.

 *Tous les produits sanguins doivent être traités comme potentiellement infectieux. Les matières dont ils dérivent, ont été testées suivants les directives imposées par la FDA. Cependant, aucune méthode connue ne peut offrir l’assurance que les produits dérivés du sang humain ne transmettent pas d’agents infectieux. En conséquence, ces produits issus de sang humain doivent être manipulés et détruits comme préconisés pour tout échantillon potentiellement infectieux⁸.*

Conservation et préparation du réactif

S’il est conservé congelé entre -40 et -80 °C, le CRYO*check* APCR Positive Control est stable jusqu’à la fin du mois de la date de péremption indiquée sur l’emballage.

Décongeler chaque flacon à 37 °C (±1 °C) dans un bain-marie. **L’utilisation d’un bain sec ou d’un bloc chauffant pour la décongélation n’est pas recommandée.** Les temps de décongélation sont importants et doivent être rigoureusement respectés. L’utilisation d’un chronomètre est recommandée. Se référer, pour les temps de décongélation, aux tables de décongélation basées sur la taille des aliquotes. Laisser les plasmas se stabiliser à la température ambiante (18 à 25 °C) et retourner doucement avant utilisation.

Table de Décongélation	
Taille de l’aliquote	Bain-marie à 37 °C (± 1 °C)
0.5 ml	3 minutes

Le CRYO*check* APCR Positive Control doit être utilisé dans les huit heures suivant la décongélation, s’il est conservé dans son flacon d’origine, à 2 à 8 °C. Laisser les plasmas se stabiliser à la température ambiante (18 à 25 °C) et retourner doucement avant utilisation. **Le matériel décongelé doit être détruit après huit heures et ne doit pas être recongelé.**

Disponibilité

Produit	Référence	Présentation
APCR Positive Control	APCR-05	25 flacons de 0.5 ml

Instruments

Chaque laboratoire doit préparer les instruments nécessaires stipulés dans les instructions du fabricant.

Quand ils sont utilisés selon les méthodes préconisées, les résultats restent soumis aux limitations propres liées au système de dosage utilisé. Il est donc recommandé de déterminer la précision et la reproductibilité du contrôle bas en fibrinogène dans le système de dosage utilisé.

Procédure

Après décongélation et préparation du CRYO*check* APCR Positive Control, utilisez-le selon les procédures établies au laboratoire pour le contrôle de qualité de la méthode chronométrique pour l’évaluation de la résistance à la protéine C activée.

Matériel fourni

- CRYO*check* APCR Positive Control

Matériels requis mais non fournis

- Bain-marie 37 °C (±1 °C)
- Chronomètre
- Réactifs spécifiques
- Instrument de coagulation ou système de dosage
- Tubes ou cupules pour échantillon
- Pipettes plastiques jetables
- Pipette volumétrique

Contrôle de qualité

Chaque laboratoire doit établir ses propres normes de contrôle qualité utilisant des méthodes statistiques acceptables. Ces normes doivent être utilisées afin de contrôler et de valider l’intégrité des systèmes de test⁹. Pour tous les tests de coagulation, le laboratoire doit inclure au moins deux niveaux de contrôle toutes les huit heures et en aucun cas, un changement de réactifs ne doit intervenir¹⁰.

Résultats

Les résultats des contrôles doivent tomber dans les fourchettes des contrôles établies par le laboratoire permettant ainsi de vérifier que l’intégrité des systèmes de tests n’a pas été compromise.

Limites de la Méthode

Quand des valeurs attendues des contrôles ne sont pas obtenues, l’évaluation de chaque composant du système de mesure incluant les réactifs, plasmas de contrôle, instrument et opérateur technique doit être entreprise afin de s’assurer que tous les composants fonctionnent correctement.

Valeurs Attendues

Les ratios suivants ont été observés avec trois lots de CRYO*check* APCR Positive Control en utilisant réactif d’Instrumentation Laboratory IL Test APC Resistance V sur Organon Teknika MDA 180.

Ratio RPC	
Lot A	1.8
Lot B	1.7
Lot C	1.6

Les ratios RPCa réels retrouvés avec le CRYO*check* APCR Positive Control peuvent varier selon la technique, l’instrument et le réactif utilisé. Il est recommandé pour chaque laboratoire d’établir ses propres valeurs moyennes et limites de tolérance pour les besoins du contrôle qualité.

Precision*BioLogic*


Performances

Les coefficients de variation en pourcentage (%) ont été observés avec trois lots de *CRYOcheck* APCR Positive Control en utilisant réactif d'Instrumentation Laboratory IL Test APC Resistance V sur Organon Teknika MDA 180.

Coefficient de Variation (%) n=10	
Lot A	1.29
Lot B	2.79
Lot C	1.21

Bibliography / Bibliographie

- Dählback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91(4):1396-1400.
- Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in Factor Va. *Lancet* 1994; 343(8909):1361-1362.
- Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor Va abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994; 83(11): 3120-3125.
- de Ronde H, Bertina RM. Laboratory diagnosis of APC-resistance: A critical evaluation of the test and the development of diagnostic criteria. *Thromb Haemost* 1994; 72(6):880-886.
- Rosen S, Johansson K, Lindberg K, Dählback B. Multicenter evaluation of a kit for activated protein C resistance on various coagulation instruments using plasmas from healthy individuals. *Thromb Haemost* 1994; 72(2):255-260.
- Sochynsky CL, Joyner A, Ortel TI. A method for testing APC resistance in thrombophilic patients. *Am Clin Lab* 1994; 13(7):26-27.
- Dählback B. APC-resistance as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Clin Hem Rev* 1995; 9(6):11-12.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 5th ed. Centers for Disease Control and Prevention / National Institutes of Health, 2009.
- Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management. Chicago: ASCP Press; 1989. p. 166-171.
- CLIA 2004 – Code of Federal Regulations, 42CFR493.1269, 2004.

 European Authorized Representative (Regulatory affairs only)
Emergo Europe—Prinsessegracht 20, 2514 AP The Hague, The Netherlands



Symbols used / Symboles utilisés

09.60.00003

Rev. 10 May / mai 2017



In vitro diagnostic medical device

Dispositif médical de diagnostic *in vitro*



Batch code

Désignation du lot



Use by

Date de péremption



Temperature limitation

Températures limites de conservation



Biological risks

Risque biologique



Manufacturer

Fabricant



Authorized representative

Mandataire

