



Technical Support (USA) 1-800-579-2255
(International) +1-858-263-2502 | techsupport@accriva.com

INTENDED USE

The VerifyNow® PRUtest® is a whole blood test used in the laboratory or point of care* setting to measure the level of platelet P2Y12 receptor blockade. *For in vitro* diagnostic use. For professional use only.
* Approval of use in the point of care setting may not be available in all countries.

PRODUCT DESCRIPTION

The VerifyNow PRUtest measures platelet aggregation using the VerifyNow System. The VerifyNow System is a turbidimetric based optical detection system, which measures platelet- induced aggregation. The system consists of an instrument, a disposable test device and quality control materials. See **Figure 1** for representation of the PRUtest device. Quality control measures include an instrument based electronic quality control (EQC), two levels of wet quality controls (WQC), and internal quality controls. The instrument controls all test sequencing, temperature, and reagent-sample mixing and performs self-diagnostics. The degree of platelet function is determined and the result is displayed.

The PRUtest device contains a lyophilized preparation of human fibrinogen-coated beads, platelet activators, and buffer. The patient sample is (citrate) anticoagulated whole blood, which is automatically dispensed from the blood collection tube into the test device by the instrument, with no blood handling required by the user.

PRINCIPLE OF THE TEST

The VerifyNow PRUtest is designed to measure platelet P2Y12 receptor blockade. Substances known to specifically block the P2Y12 receptor include the thienopyridine class of drugs, including clopidogrel. The test is based upon the ability of activated platelets to bind fibrinogen. Fibrinogen-coated microparticles aggregate in whole blood in proportion to the number of expressed platelet GP IIb/IIIa receptors. The rate of microbead aggregation is more rapid and reproducible if platelets are activated; therefore the reagents adenosine 5'-diphosphate and prostaglandin E1 (ADP/PGE1) are incorporated into the test channel to induce platelet activation without fibrin formation. The reagent is formulated to specifically measure P2Y12-mediated platelet aggregation. Light transmittance increases as activated platelets bind and aggregate fibrinogen-coated beads. The instrument measures this change in optical signal and reports results in P2Y12 Reaction Units (PRU).

Clopidogrel and prasugrel are pro-drugs, which are each metabolized in vivo to their active metabolites. The metabolism of clopidogrel occurs through a cytochrome P450-dependent pathway, while prasugrel is metabolized by carboxylesterase (HCE)-2 and other cytochrome P enzymes.¹ The antithrombotic effects of P2Y12 receptor inhibiting drugs can vary in individual patients due to differences in conversion to their active metabolites, as well as other factors.^{2,3}

P2Y12 PLATELET RECEPTOR SPECIFICITY

Activation of platelet aggregation is mediated by two receptors located on platelets, P2Y1 and P2Y12. As depicted in **Figure 2**, both receptors are activated by ADP and lead to the final common pathway that mediates platelet aggregation, i.e., activation of glycoprotein IIb/IIIa receptors.

The VerifyNow PRUtest measures P2Y12 receptor mediated platelet aggregation and test results are not influenced by non-specific platelet aggregation mediated through P2Y1. To accomplish the goal of having a test with reduced non-specific aggregation, the VerifyNow PRUtest uses an additive (PGE1) in addition to ADP to make the test more sensitive and specific for the effects of ADP mediated by the P2Y12 receptor.

MATERIALS PROVIDED

VerifyNow PRUtest devices individually sealed in foil pouches. Each test device contains lyophilized fibrinogen-coated beads, ADP, PGE1 and buffer. Test device should remain sealed in the foil pouch until ready for use to prevent damage by humidity.

REAGENT STORAGE AND HANDLING

Store unopened devices at 15–25°C (59–77°F). The PRUtest product is stable under these conditions until the date indicated on the pouch and box.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Greiner Bio-One VACUETTE® partial fill blood collection tubes (2 mL fill volume) containing 3.2% sodium citrate, catalog #454322 or #454323 (high altitude); or Nipro catalog #NP-CW0185-1 blood collection tube (1.8 mL) containing 3.2% sodium citrate.
- VerifyNow Instrument with Electronic Quality Control (EQC).
- VerifyNow wet quality control (WQC), 6-Pack – Catalog #80547

PRECAUTIONS

- For *in vitro* diagnostic use only.
- The VerifyNow Instrument and its components should only be used as directed in the User Manual.
- Do not use the VerifyNow PRUtest device or WQC materials beyond the expiration date.
- All patient samples should be handled as if capable of transmitting disease. Universal precautions should be followed.
- Reagents are manufactured with a material purified from human plasma that was found negative for all communicable diseases tested, including HIV-1, HIV-2, Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and Hepatitis C (HCV). Handle test devices as biohazardous material and dispose of in an appropriate manner.

SAMPLE COLLECTION AND HANDLING

Instructions for Sample Collection from Indwelling Venous Catheters:

- Whole blood samples that are obtained from an indwelling catheter should be collected after sufficient discard (approximately 5 mL) has been drawn from clear the line. Ensure indwelling catheter is free of clots.
- Transfer blood to the blood collection tube immediately after collection.
- Gently invert the sample tube at least 5 times to ensure complete mixing of the contents.
- Blood must set a minimum of 10 minutes after collection before assay but no longer than 4 hours.

Instructions for Collecting Peripheral Samples:

- Whole blood may be collected from venous sites using a 21-gauge or larger needle in an appropriate blood collection tube.
- Blood samples should be obtained from an extremity free of peripheral venous infusions.
- Collect a discard tube first (approximately 2 mL).
- Gently invert the sample tube at least 5 times to ensure complete mixing of the contents.
- Blood must set a minimum of 10 minutes after collection before assay but no longer than 4 hours.

SAMPLE COLLECTION PRECAUTIONS

- Collection of fresh whole blood samples for use with the VerifyNow Instrument requires an appropriate collection device.
- If a CBC is to be drawn at the same time as a sample for VerifyNow PRUtest, fill the CBC tube last.
- Do not freeze or refrigerate samples.
- Collect whole blood samples with care to avoid hemolysis or contamination by tissue factors. Samples with evidence of clotting should not be used.
- Ensure collection tubes are filled to the indicated fill volumes. At altitudes greater than 2,500 feet above sea level, blood collection tubes may not fill to the specified volume, which results in an incorrect ratio of blood to anticoagulant. Users at these elevations should refer to their facility's blood collection protocols for instructions to properly fill blood collection tubes.
- Avoid use of a rocker or pneumatic tube transport system.
- Samples should be collected and handled according to the institution's policies and procedures pertaining to biohazardous material.

TEST PROCEDURE

- Refer to the VerifyNow System User Manual for complete operating instructions.
- Open the foil pouch and remove the PRUtest device. Test devices should only be handled using the finger grip (See **Figure 1**).
- Remove the protective sheath from the needle by pulling directly up on the sheath. Do not twist the sheath as this may remove the needle.
- At the instrument prompt, insert the PRUtest device into the instrument.
- At the instrument prompt, invert the sample tube at least 5 times, and insert onto the needle in the test device. Close the test port cover.
- The instrument will run the test and display the result in less than three minutes.

CAUTION: Sample is under pressure. Do not remove blood collection tube from test device. Only remove test device from the instrument after the assay is completed.

- Remove the test device by grasping the finger grip and pulling straight up. Do not remove the blood collection tube from the test device. Dispose of the entire test device/sample tube in appropriate biohazard waste container.

REPORTED RESULTS

The VerifyNow PRUtest reports results in P2Y12 Reaction Units (PRU), which reflects the amount of P2Y12 receptor-mediated aggregation specific to platelets. A PRU result is calculated based upon the rate and extent of platelet aggregation recorded in the channel containing the platelet agonist, ADP.

Health care personnel can manually calculate the percentage of platelet aggregation inhibition (percent reduction from baseline) for a given patient receiving drug treatment with a P2Y12 receptor inhibitor. To do so, a baseline PRUtest measurement must be done prior to initiating drug therapy. The percent inhibition calculation is as follows:

$$\text{Percent inhibition} = \frac{(\text{Baseline PRU} - \text{Post-treatment PRU})}{\text{Baseline PRU}} \times 100$$

INSTRUMENT MESSAGES

Under certain conditions, a test run may be aborted. In such cases, the instrument will display an Error or Attention message. Please refer to the VerifyNow User Manual for a more detailed explanation of these messages.

CALIBRATION

VerifyNow PRUtest devices are calibrated at the factory. This calibration information is contained in the barcode on the pouch of each test device. The barcode must be scanned whenever a new lot of test device is to be tested. If a new lot of test device is being used, the instrument will prompt the user by displaying a barcode icon after the test device is inserted.

- At the prompt, place the test device pouch in front of the barcode reader found on the left side of the instrument, so that the barcode on the pouch lines up with the barcode reader.
- An audible beep will be heard when the instrument receives the required information.
- The user needs only to perform this action once per lot.

QUALITY CONTROL

Instrument Electronic Controls

- To ensure the VerifyNow Instrument performs to specifications, the manufacturer recommends that an Electronic Quality Control (EQC) be run once per day. This reusable device verifies instrument optics, temperature, and reagent sequencing.
- The internal control of the instrument automatically verifies sample filling, correct fluid transfer and mixing. It also monitors the electronic and mechanical components.

Test Device Controls

Two levels of quality control are incorporated into each test device to identify invalid test runs caused by random errors, reagent degradation, or inappropriate blood samples. Before platelet activation and fibrinogen binding begin, the negative internal control performs a test for non-specific aggregation. During the active phase of the test, the positive internal control channel monitors the reaction and calculates Control Units, which must fall within specified limits. A failure of the negative or positive control displays an "error" message by the VerifyNow Instrument, and no PRU result is reported.

Wet Quality Control

Wet quality controls (WQC) are available and supplied separately (with an accompanying package insert) for verifying the integrity of the VerifyNow System. The two levels of VerifyNow PRUtest kits (WQC Level 1 and WQC Level 2) are designed to be used as part of a laboratory quality control program.

- The WQC materials when stored at room temperature are stable until the marked expiration date. The WQC Level 1 control is a pre-mixed diluent vial requiring no additional preparation and the WQC Level 2 control requires mixing of same diluent vial with a reagent pellet to achieve the Level 2 control. The manufacturer recommends that both WQC Level 1 and WQC Level 2 be run once each time a new lot or a new shipment of VerifyNow PRUtest kits is received or at minimum every 30 days.

TEST LIMITATIONS

- Blood should be collected from a freely flowing venipuncture to maintain the integrity of the specimen. After the blood sample is collected, wait 10 minutes before performing PRUtest. Samples assayed prior to 10 minutes or four or more hours after collection may result in spurious PRU results or errors messages, e.g., "attention" or "error" messages.
- The lyophilized reagent is hygroscopic and can degrade after prolonged exposure to room air. Therefore, reagents should be used within 10 hours after they are removed from the foil pouch.
- When results are not within the expected limits, the possibility of improper sample collection or handling should be investigated. Repeat the test using a new test device and sample.
- Patients with inherited platelet disorders such as von Willebrand Factor Deficiency, Glanzmann Thrombasthenia and Bernard-Soulier Syndrome have not been studied with the VerifyNow PRUtest. The VerifyNow PRUtest is not intended for use in patients with these types of platelet disorders.
- Assay performance was not affected by hematocrit values between 33–52%, and platelet count values between 119,000–502,000/mL. Patient samples having hematocrit values outside of this range may generate an Error 28 message. Please refer to the Verify Now System User Manual for further details.
- Patients with inherited or acquired platelet disorders should not be tested with the PRUtest until platelet function has recovered. For such patients, the recovery period after drug administration is discontinued is approximately 14 days for abciximab (ReoPro®) and up to 48 hours for eptifibatide (Integrilin®) and tirofiban (Aggrastat®). The time to recovery of platelet function varies among individuals and is not affected by platelet transfusion.
- VerifyNow PRUtest results should be interpreted in conjunction with other clinical and laboratory data available to the clinician. Unexpected test results should be repeated.

INTERFERING SUBSTANCES

Substances listed in the following table showed no interference with PRUtest results when evaluated at the concentrations listed (**Table 1**).

SERVICE

The VerifyNow Instrument is not intended to be serviced by the user. Instruments in need of repair are required to be returned to Accriva Diagnostics. If there are problems related to the VerifyNow System, contact Accriva Diagnostics Customer Support.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The VerifyNow PRUtest was evaluated in normal-healthy donors, acute coronary syndrome (ACS) patients not receiving any P2Y12 inhibitor drug, and patients receiving dual antiplatelet therapy (clopidogrel and aspirin) for cardiovascular disorders. Clopidogrel is a drug known to specifically block platelet P2Y12 ADP receptor.^{4,5} The unit of measurement for the VerifyNow PRUtest is P2Y12 Reaction Units (PRU), which reflects the rate and extent of P2Y12 receptor-mediated aggregation specific to platelets binding over a defined period of time with fibrinogen coated beads in the PRUtest device.

Reference range

A reference range study was conducted in 152 healthy donors by performing platelet function testing using VerifyNow PRUtest. The data were evaluated as recommended in EP28-A32 «Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline – Third Edition». The reference range determined for this study, expressed as the central 95% confidence interval of the mean, is 182–335 PRU. The data are summarized in the table below (**Table 2**).

Expected PRUtest values in the intended-use population

PRU was measured in two groups of ACS patients: 1) 84 patients that were not receiving a P2Y12 receptor inhibiting drug, and 2) 71 patients with ACS receiving dual treatment with aspirin (ASA) and clopidogrel. The data were evaluated as recommended in EP28-A32 «Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline – Second Edition». The range of the central 95% Confidence Interval of the mean, Data and box and whisker plot depicting the data are shown below. The mean ± SD clopidogrel dose was 79 ± 28 mg per day in the clopidogrel plus aspirin group. The mean ± SD aspirin doses in the no clopidogrel and clopidogrel groups were 167 ± 117 and 137 ± 103 mg per day, respectively (**Figure 2**).

Method comparison

PRU measurements were determined in split whole blood samples obtained from 119 acute coronary syndrome (ACS) subjects and assessed at three separate test sites with VerifyNow PRUtest and P2Y12 test devices. Samples were run in duplicate using four VerifyNow PRUtest instruments and three VerifyNow PRUtest 12 instruments with a single device lot for each instrument. Data from the first replicate measured with each method were evaluated as recommended in EP08-A2 «Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples: Approved Guideline – Second Edition». Tabular data and a Deming regression plot depicting the results are shown below (**Table 5, Figure 4**).

There is no statistically significant difference between PRU results generated by the VerifyNow PRUtest and the VerifyNow P2Y12 test methods. This indicates that PRU results assayed with VerifyNow PRUtest are substantially equivalent to PRU test results assayed with the predicate VerifyNow P2Y12 test. A Bland-Altman plot showed that the mean bias between the two methods over the range of values was 1.3% (graph not shown).

PRECISION

Precision for Wet Quality Control (WQC) Level 1

VerifyNow PRUtest wet quality control (WQC) Level 1 is a negative control (blank) from which no aggregation is expected. WQC Level 1 simulates a patient sample with highly inhibited platelets, which should not produce a significant aggregation profile. The WQC Level 1 is designed to specifically fibrinogen coated latex pellets that have lost elasticity, either by denaturation or some other method of degradation. The acceptance criterion for WQC Level 1 is a PRU value < 30.

Between-lot precision for Wet Quality Control (WQC) Level 2

The precision of VerifyNow PRUtest WQC Level 2 was determined by testing samples with three device lots on three instruments by three operators. Samples were run in duplicate and testing was performed over a period of 20 non-consecutive days. Precision estimates were determined in accordance with CLSI guideline EP05-A2, «Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline – Second Edition». The acceptance criterion for WQC Level 2 precision is a %CV ≤ 10%. For VerifyNow PRUtest WQC Level 2, the components of and total variability in this study did not exceed 7.4% (**Table 6**).

Between-instrument precision for Wet Quality Control (WQC) Level 2

Between-instrument precision for the VerifyNow PRUtest was assessed using a single lot of WQC Level 2 assayed on three instruments, twice a day, in duplicate over a period of six non-consecutive days. The acceptance criterion for WQC Level 2 is a %CV ≤ 10%. For VerifyNow PRUtest WQC Level 2, the components of and total variability did not exceed 8.0% (**Table 7**).

Whole blood precision using samples from donors

The precision of the VerifyNow PRUtest was assessed using whole blood samples from eight donor subjects, six of whom were receiving clopidogrel with or without aspirin. Two studies were performed. The first study assessed within-run, between-run, between-day and between-lot variability in eight donors. The second study assessed within-run, between-run, between-day and between-instrument variability in seven donors. Samples from each donor were assayed twice a day, in duplicate, using three device lots on three VerifyNow PRUtest instruments over a period of five non-consecutive days. The acceptance criterion for within-run, between-lot and between-instrument precision in whole blood samples was a %CV ≤ 10%. For VerifyNow PRUtest results in whole blood samples, within-run, between-run, between-lot and between-instrument precision did not exceed 10% within the medical decision range of 95–208 PRU (**Table 8, Table 9**).

STABILITY

Sample waiting time and sample stability

Sample stability and sample wait time studies were conducted to determine the appropriate values. Sample wait time was determined to be 10 minutes, meaning that a blood sample must be tested within 10 minutes after blood is drawn. Sample stability was determined by testing samples at four hours, meaning that the blood sample must be assayed within four hours from the time of blood draw.

Open-pouch device stability

Whole blood samples from healthy donors and WQC Level 2 were tested at intervals with VerifyNow PRUtest devices that were exposed to four levels of relative humidity. The acceptance criterion for stability was defined as percent recovery ≥ 90 and ≥ 110% of the baseline PRU. Reduced percent recovery of VerifyNow PRUtest devices was observed at 100% humidity exposure to 61–73% RH and 100% humidity exposure for 10 hours. PRUtest results with WQC Level 2 remained within the allowable range for 10 hours under the same conditions. Thus once the device pouch has been opened, the PRUtest device should be used within 10 hours of opening of the pouch.



Technical Support (USA) 1-800-579-2255
(International) +1-858-263-2502 | techsupport@accriva.com

INDICATION

The test VerifyNow® PRUtest® is a test of the sang total qui s'utilise en laboratoire ou dans un centre de soins* pour mesurer le degré de blocage du récepteur plaquettaire P2Y12. Pour usage diagnostique in vitro. Réservez à usage professionnel uniquement.

* Si se peut que l'autorisation d'utilisation dans les centres de soins ne soit pas disponible dans certains pays.

DESCRIPTION DU PRODUIT

Le test VerifyNow PRUtest mesure l'aggrégation plaquettaire à l'aide du système VerifyNow. Le système VerifyNow est un système de détection optique basé sur la turbidimétrie qui mesure l'aggrégation induite par les plaquettes. Le système se compose d'un instrument, d'un dispositif de dosage jetable et du matériel de contrôle de la qualité. Voir la figure 1 pour une illustration du dispositif PRUtest. Les mesures de contrôle de la qualité incluent un contrôle de la fonction en exécutant la fonction «Test à échelle», l'activation des plaquettes avec des concentrations de réactifs à des concentrations différentes et des contrôles de qualité internes. L'instrument gère l'ensemble des séquences de dosage, la température, le mélange réactif-échantillon et exécute des auto-diagnostics. À la fin du test, le degré de la fonction plaquettaire est déterminé et le résultat est affiché.

Le dispositif PRUtest contient une préparation lyophilisée de billes revêtues de fibrinogène humain, des activateurs plaquetiaires et un tampon. L'échantillon de sang entier anticoagulé (citrate) du patient est automatiquement distribué depuis le tube de prélèvement sanguin vers le dispositif de dosage par l'instrument, évitant ainsi toute manipulation de l'échantillon de sang par l'utilisateur.

PRINCIPE DU TEST

Le test VerifyNow PRUtest est conçu pour mesurer le degré de blocage du récepteur plaquettaire P2Y12. Les substances connues pour bloquer spécifiquement le récepteur P2Y12 incluent la classe des thienopyridines, notamment le clopidogrel. Le test est conçu pour mesurer la fonction plaquettaire évaluée à partir des plaquettes activées à l'aide de fibrinogène. Dans le test à échelle, l'activation des plaquettes avec des concentrations de réactifs s'aggrave en proportion du nombre de récepteurs GP IIb/IIIa plaquetiaires exprimés. La vitesse d'aggrégation des microbilles est plus rapide et plus reproductible si les plaquettes sont activées; c'est pourquoi les réactifs adénosine-5'-diphosphate et prostaglandine E1 (ADP/PGE1) sont incorporés dans le canal de dosage afin d'induire l'activation des plaquettes lors de l'exécution la fonction «Test à échelle». Le réactif est formulé de manière à induire spécifiquement l'aggrégation plaquettaire médiée par le récepteur P2Y12. La transmission lumineuse augmentée lorsque les plaquettes activées lient et aggrègent les billes recouvertes de fibrinogène. L'instrument mesure le changement du signal optique et exprime les résultats en Unités de Réaction au P2Y12 (PRU).

Le clopidogrel et le prasugrel sont des promédicaments métabolisés in vivo en leur métabolite actif respectif. Le métabolisme du clopidogrel s'opère par une voie dépendante du cytochrome P450, alors que le prasugrel est métabolisé par le carboxylesterase (HCE-2) et d'autres enzymes cytochrome P450. Les effets antithrombotiques des médicaments inhibiteurs du récepteur P2Y12 peuvent varier d'un patient à l'autre à cause des différences de transformation des médicaments en leurs métabolites actifs, ainsi que d'autres facteurs.^{2,3}

PARTICULARITÉ DU RÉCÉPTEUR PLAQUETTAIRE P2Y12

L'activation de l'aggrégation plaquettaire est médiée par deux récepteurs situés sur les plaquettes, P2Y1 et P2Y12. Comme représenté sur la **figure 2**, les deux récepteurs sont activés par l'ADP et mènent à la voie commune finale qui mène à l'aggrégation plaquettaire. Les deux récepteurs sont activés par l'ADP et mènent à la voie commune finale qui mène à l'aggrégation plaquettaire.

Le test VerifyNow PRUtest mesure l'aggrégation plaquettaire médiée du récepteur P2Y12, et les résultats des tests ne sont pas influencés par l'aggrégation plaquettaire non spécifique médiée par le récepteur P2Y1. Afin d'atteindre l'objectif du test avec une aggrégation non spécifique réduite, VerifyNow PRUtest utilise un additif (PGE1) en plus de l'ADP pour le rendre plus sensible et plus spécifique aux effets de l'ADP médiés par le récepteur P2Y12.

MATÉRIEL

Des dispositifs de dosage VerifyNow PRUtest conditionnés individuellement dans des sachets en aluminium. Chaque dispositif de dosage contient des billes revêtues de fibrinogène lyophilisé, les réactifs ADP/PGE1, le l'alumine séchée bovine et ot tampon. Laissez le dispositif de dosage dans son sachet en aluminium jusqu'à son utilisation pour éviter qu'il ne soit exposé à l'humidité.

CONSERVATION ET MANIPULATION DES RÉACTIFS

Conservez les dispositifs fermés entre 15 °C et 25 °C. Dans ces conditions, le produit PRUtest reste stable jusqu'à la date indiquée sur le sachet et la boîte.

MATÉRIEL NÉCESSAIRE, MAIS NON FOURNI

- Tubes de prélèvement sanguin à remplissage partiel Bio-One Vacuette® Greiner de 2 mL contenant 3,2 % de citrate de sodium. Tubes de prélèvement sanguin Greiner, numéro de catalogue 454322, ou Nipro, numéro de catalogue NP-CW0185-1 (1,8 mL) contenant 3,2 % de citrate de sodium.
- Instrument VerifyNow avec contrôle de la qualité électronique (COE).
- Contrôle de la qualité humide (COH) du test VerifyNow, numéro de catalogue 85047.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Pour usage diagnostique in vitro uniquement.
- L'instrument VerifyNow et ses composants doivent être utilisés conformément au manuel d'utilisation.
- Ne pas utiliser le dispositif de dosage VerifyNow PRUtest ou le matériel de COH au-delà de leur date de péremption.
- Tous les échantillons des patients doivent être manipulés comme pouvant transmettre des maladies. Les précautions universelles doivent être suivies.
- Les réactifs sont fabriqués à partir d'une substance purifiée provenant de plasma humain s'étant rigérement vérifié pour les agents infectieux. Les réactifs ne sont pas traités avec des agents antiseptiques.
- Les réactifs sont fabriqués à partir d'une substance purifiée provenant de plasma humain s'étant rigérement vérifié pour les agents infectieux. Les réactifs ne sont pas traités avec des agents antiseptiques.
- L'hépatite B (HBsAg) et l'hépatite C (HCV). Manipuler les dispositifs de dosage comme un matériel biologique dangereux et s'en débarrasser de la manière qui convient.

PRÉLEVÈMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

Instructions pour le prélèvement sanguin effectué par cathéter veineux à demeure :

- Un prélèvement (environ 5 mL) sur tube sec doit être effectué afin de purger la tubulure avant de prélever les échantillons de sang entier au moyen d'un cathéter à demeure. Vérifier qu'aucun caillot ne se trouve dans le cathéter à demeure.
- Après le prélèvement, transférer immédiatement le sang dans le tube de prélèvement sanguin.
- Retourner délicatement le tube d'échantillon au moins 5 fois afin d'assurer le mélange homogène de son contenu.
- Après le prélèvement et avant l'analyse, laissez l'échantillon de sang reposer pendant au moins 10 minutes, mais pas plus de 4 heures.

Instructions pour le prélèvement des échantillons périphériques :

- Le sang entier peut être prélevé à partir de sites veineux à l'aide d'une aiguille de calibre 21 G ou plus dans un tube de prélèvement approprié.
- Les échantillons doivent être obtenus à partir d'une extrémité dépourvue de perfusion veineuse périphérique.
- Prélever d'avant à l'objet à jeter (au moins 2 mL).
- Retourner délicatement le tube d'échantillon au moins 5 fois afin d'assurer le mélange homogène de son contenu.
- Après le prélèvement et avant l'analyse, laissez l'échantillon de sang reposer pendant au moins 10 minutes, mais pas plus de 4 heures.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE LORS DU PRÉLEVÈMENT DES ÉCHANTILLONS :

- Le prélèvement d'échantillons de sang entier frais pour une utilisation avec l'instrument VerifyNow nécessite un dispositif de collecte approprié.
- Si, lors du prélèvement pour le test VerifyNow PRUtest, un sang est aussi prélevé pour un hémogramme, remplir le tube pour l'hémogramme en dernier lieu.
- Ne pas congeler ni réfrigérer l'échantillon.
- Le prélèvement de l'échantillon de sang doit être réalisé avec des soins de coagulation ne pas être utilisés, par des facteurs tissulaires. Les échantillons présentant des signes de coagulation ne doivent pas être utilisés.
- Toujours s'assurer que les tubes de prélèvement sont remplis jusqu'aux graduations indiquées. À des altitudes supérieures à 762 m au-dessus du niveau de la mer, les tubes de prélèvement sanguin risquent de ne pas se remplir jusqu'à la graduation spécifique, ce qui entraîne un rapport incorrect du sang par rapport à l'anticoagulant. Les utilisateurs travaillant à ces altitudes doivent consulter les protocoles de prélèvement sanguin et leur établissement pour savoir comment remplir les tubes correctement.
- Éviter l'utilisation d'un agitateur ou d'un système de transport par tube pneumatique.
- Les échantillons doivent être prélevés et manipulés selon les règles et procédures de l'établissement en vigueur concernant les déchets cliniques.

DÉROULEMENT DU TEST

- Consulter le manuel de l'utilisateur du système VerifyNow pour obtenir les instructions complètes sur son fonctionnement.
- Ouvrir le sachet en aluminium et en retirer le dispositif de dosage PRUtest. Ne manipuler les dispositifs de dosage que par leur poignée. (Voir la figure 1.)
- Retirer la gaine protectrice de l'aiguille du dispositif de dosage en tirant directement dessus. Ne pas tordre la gaine pour éviter de détacher l'aiguille.
- À l'invite de l'instrument, insérer le dispositif de dosage PRUtest dans l'instrument.
- À l'invite de l'instrument, retourner délicatement le tube à échantillon au moins 5 fois, puis l'enfiler sur l'aiguille du dispositif de dosage. Fermer le couvercle de puits d'analyse.
- L'instrument fait l'analyse et affiche le résultat en moins de 3 minutes.

MISE EN GARDE : L'échantillon est sous pression. Ne pas retirer le tube de prélèvement sanguin du dispositif de dosage. Ne retirer le dispositif de dosage de l'instrument qu'une fois le test terminé.

- Retirer le dispositif de dosage en le saisissant par la poignée et en le tirant vers le haut. Ne pas retirer le tube de prélèvement sanguin du dispositif de dosage. Jeter l'ensemble dispositif à échantillon dans un récipient approprié pour les déchets biologiques dangereux.

RAPPORTS DES RÉSULTATS

L'analyse VerifyNow PRUtest expose ses résultats en Unités de Réaction au P2Y12 (PRU), reflétant ainsi la quantité de l'aggrégation médiée par le récepteur P2Y12 spécifique des plaquettes. Un résultat PRU est calculé en fonction de la vitesse et de l'étendue de l'aggrégation plaquettaire enregistrées dans le canal contenant l'agoniste plaquettaire, ADP.

Le personnel de soins de santé peut calculer manuellement le pourcentage d'inhibition de l'aggrégation plaquettaire (pourcentage de variabilité) par rapport à la référence en utilisant le calcul suivant. Le code à barres doit être lu chaque fois qu'un nouveau lot de dispositifs doit être testé. Si un nouveau lot de dispositifs est utilisé, l'instrument affiche une icône symbolisant un code à barres après que le dispositif de dosage y aura été inséré.

- À l'invite, placer le sachet du dispositif en face du lecteur de code à barres qui se trouve à gauche de l'instrument, de sorte que le sachet soit aligné avec le lecteur de code à barres.

1016WEU 00 Status: RELEASED printed 3/16/2017
 I metodi di test VerifyNow P212. Questo indica che i risultati di PRU analizzati con VerifyNow PRUTest sono sostanzialmente equivalenti ai risultati del test PRU analizzati con i test di presuppsto VerifyNow P2Y12. Un diagramma di Bland-Altman ha mostrato che la differenza media fra i due metodi nell'intervallo di valori era dell'1,3 % (grafico non indicato).

PRECISIONE

Precisione del controllo qualità dei reagenti (WQC) di livello 1

Il controllo qualità dei reagenti VerifyNow PRUTest (WQC) di livello 1 è un controllo negativo (vuoto) per cui non ci si aspetta alcuna aggregazione. Il WQC di livello 1 simula il campione di un paziente con plasma altamente inibito che produce un risultato di aggregazione significativo. Il WQC di livello 1 è progettato per identificare le sfurture in lattice rivestite di fibrinogeno che hanno perso efficacia, sia per denaturazione o per altra modalità di degradazione. Il criterio di accettabilità per il WQC di livello 1 è un valore di PRU < 30.

Precisione del controllo qualità per reagenti (WQC) di livello 2 fra i lotti

La precisione del WQC di livello 2 di VerifyNow PRUTest è stata determinata analizzando campioni con tre lotti di dispositivi su tre strumenti da parte di tre operatori. I campioni sono stati analizzati in triplicato e l'analisi è stata condotta lungo un periodo di 20 giorni non consecutivi. Le stime della precisione sono state determinate in conformità con le linee guida CLSI EP05-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition. Il criterio di accettabilità per il WQC di livello 2 è una %CV ≤ 10 %. Per i WQC di livello 2 di VerifyNow PRUTest, i componenti e la variabilità totale in questo studio non hanno superato il 7,4 % (**Tabella 6**).

Precisione del controllo qualità per reagenti (WQC) di livello 2 fra gli strumenti

La precisione fra uno strumento e l'altro di VerifyNow PRUTest è stata valutata usando un singolo lotto di WQC di livello 2 analizzato su tre strumenti, due volte al giorno, in duplicato lungo un periodo di sei giorni non consecutivi. Il criterio di accettabilità per il WQC di livello 2 è una %CV ≤ 10 %. Per i WQC di livello 2 di VerifyNow PRUTest, i componenti e la variabilità totale non hanno superato l8,0 % (**Tabella 7**).

Precisione del sangue intero utilizzando campioni di donatori

La precisione di VerifyNow PRUTest è stata valutata usando campioni di sangue intero di otto donatori, sei dei quali stavano assumendo clopidogrel con o senza aspirina. Sono stati realizzati due test. Il primo studio ha valutato la variabilità all'interno del test, fra i test, fra un giorno e l'altro e fra i lotti su otto donatori. Il secondo studio ha valutato la variabilità all'interno del test, fra i test, fra un giorno e l'altro e fra uno strumento e l'altro su sette donatori. I campioni di ciascun donatore sono stati analizzati due volte al giorno, in duplicato, usando tre lotti di dispositivi su tre strumenti VerifyNow PRU lungo un periodo di cinque giorni non consecutivi. Il criterio di accettabilità per la precisione sui campioni di sangue intero all'interno di un test, fra un lotto e l'altro e fra uno strumento e l'altro è stato una %CV ≤ 10 %. Per i risultati di VerifyNow PRUTest nei campioni di sangue intero, nell'ambito di un test, fra un test e l'altro, fra un lotto e l'altro e fra uno strumento e l'altro la precisione non ha superato il 10 % all'interno dell'intervallo di decisione media di 95–208 PRU (**Tabella 8**, **Tabella 9**).

NOTA: In ambito clinico, in cui si usa VerifyNow PRUTest, non sono previsti criteri di accettabilità per la variazione fra un giorno e l'altro e teste.

STABILITÀ

Tempo di attesa del campione e stabilità del campione

Gli studi sulla stabilità del campione e sul tempo di attesa del campione sono stati condotti per determinare i valori appropriati. È stato determinato un tempo di attesa del campione di 10 minuti, ovvero un campione di sangue non dovrà essere analizzato no 10 minuti successivi al prelievo mediante venipuntura. È stato determinato una stabilità del campione di quattro ore, ovvero il campione di sangue deve essere analizzato entro quattro ore al massimo dal momento del prelievo.

Stabilità del dispositivo a busta aperta

I campioni di sangue intero dei donatori sani a WQC di livello 2 sono stati analizzati periodicamente con dispositivi VerifyNow PRUTest esposti ad alti livelli di umidità relativa. Il criterio di accettabilità per la stabilità è stato definito come percentuale di recupero da ≥ 90 a ≤ 110 % del valore di PRU basale. I risultati hanno dimostrato un'acceptabile percentuale di recupero dei valori di VerifyNow PRUtest nel sangue intero dopo un'esposizione a valori di 61-73 % di umidità relativa (RH) e a temperature di 21-24 °C per 10 ore. I risultati di PRU con WQC di livello 2 sono rimasti entro intervalli consentiti per 10 ore alle stesse condizioni. Per così, una volta aperta la busta, i dispositivi PRUTest deve essere usati entro le 10 ore successive all'apertura.

 VerifyNow PRUTest - Thrombozytenreaktivitätstest GEBRAUCHSANWEISUNG Deutsche Technical Support (USA) 1-800-579-2255 (International) +1-858-263-2502 techsupport@accriva.com
--

VERWENDUNGZZWECK

Das VerifyNow® PRUTest® ist ein Vollbluttest für die Anwendung im Labor oder in einem Point-of-Care® Umfeld und zur Messung der P2Y12-Empfänger-Blockierung bestimmt. Für den Gebrauch in der *in vitro*-Diagnostik Ausschließlich für den professionellen Gebrauch bestimmt.

* Die Genehmigung für die Anwendung in einem Point-of-care Umfeld ist möglicherweise nicht in allen Ländern verfügbar.

PRODUKT-BESCHREIBUNG

Der VerifyNow PRUTest misst die Thrombozytenaggregation anhand des VerifyNow Systems. Das VerifyNow-System ist ein turbidimetrisch-basiertes optisches Detektionssystem, das die Plättchen-induzierte Aggregation (ADP) der Thrombozyten misst. Das System besteht aus einem Instrument, einem Wegwert-Testgerät und Materialien zur Qualitätskontrolle. Siehe **Abbildung 1** für die Darstellung des PRUTest-Geräte. Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung umfassen eine Geräte-basierte elektronische Qualitätskontrolle (EQC), zwei Ebenen nasser Qualitätskontrollen (WQC) und einen Trocken-Test. Das Gerät steuert alle Prüfbedingungen, wie Temperatur und das Mischen der Reagenz-Proben und führt die Eigendiagnose aus. Der Grad der Thrombozytenfunktion wird ermittelt und das Ergebnis wird angezeigt.

Das PRUTest Gerät enthält eine lyophilisierte Zubereitung menschlicher Fibrinogen-beschichteten Perlen, Thrombozyten Aktivatoren und Puffer. Die Patientenprobe (Citrat) besteht aus antikoaguliertem Vollblut, welches automatisch vom Blutentnahmerohr anhand des Geräts in die Prüfstation gespeichert wird und keine Handhabung des Bluts seitens des Anwenders erfordert.

PRINZIP DES TESTS

Der VerifyNow PRUTest dient zur Messung der Rezeptor-Blockade der Thrombozyten-P2Y12. Zu den Substanzen, die bekannterweise den P2Y12-Rezeptor gezielt blockieren, gehören die Thienopyridin-Klasse Azinemetil, einschließlich Clopidogrel. Der Test basiert sich auf die Fähigkeit der aktivierten Thrombozyten, das Fibrinogen zu binden. Fibrinogen-beschichtete Mikropartikel binden sich im Vollblut proportional zur Anzahl der ausgedrückten Blutplättchen-GP IIb/IIIa Rezeptoren. Das Tempo der Mikropartikel-Bindung ist schneller und reproduzierbarer wenn die Blutplättchen aktiviert sind, daher werden die Reagenzien Adenosin-5-diphosphat und Prostaglandin E1 (ADP/ PGE1) in den Prüfkanal aufgenommen, um die Thrombozytenaktivierung ohne Fibrin zu induzieren. Das Reagenz ist formuliert um spezifisch die P2Y12-vermittelte Thrombozytenaggregation zu messen. Die Lichtdurchlässigkeit erhöht sich während die aktivierten Thrombozyten die Fibrinogen-beschichteten Perlen binden und binden. Das Gerät misst diese Änderung in einem optischen Signal und liefert die Ergebnisse in den P2Y12-Reaktions-Einheiten (PRU).

Clopidogrel und Prasugrel sind pro-Drogen, die beide *in vivo* zu ihren aktiven Metaboliten metabolisiert werden. Die Metabolisierung von Clopidogrel erfolgt anhand eines Cytochrom-P450-abhängigen Pflanges, während prasugel anhand carboxylesterase (CES) 2 und anderen Cytochrom-P-Enzymen metabolisiert wird. 1. Die antithrombotische Wirkung der P2Y12-Rezeptor-hemmenden Medikamente kann in den einzelnen Patienten variieren aufgrund von Unterschieden in der Umwandlung zu ihren aktiven Metaboliten, sowie andere Faktoren.^{2,3}

P2Y12 THROMBOZYTENREZEPTOR-SPEZIFITÄT

Die Aktivierung der Thrombozyten-Bindung wird anhand zweier Rezeptoren auf den Thrombozyten, P2Y1, P2Y12 vermittelt. Wie in der **Abbildung 2** dargestellt, werden beide Rezeptoren anhand des ADP aktiviert und führen zum abschließenden gemeinsamen Weg, das die Thrombozytenanbindung vermittelt, d.h., die Aktivierung der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren.

Der VerifyNow PRUTest misst die P2Y12-Rezeptor-vermittelte Thrombozytenbindung und die Testergebnisse werden nicht beeinflusst anhand unspezifischer Thrombozytenbindung vermittelt anhand P2Y1. Um das Ziel zu erreichen, einen Test mit reduzierter unspezifischer Bindung durchzuführen, verwendet der VerifyNow PRUTest ein Additiv (PGE1), zusätzlich zu ADP, um den Test sensibler und spezifischer zu gestalten, für die Wirkung des ADP, vermittelt anhand des P2Y12 Rezeptors.

VERFÜGBARE MATERIALIEN

VerifyNow PRUTest Geräte eignen versiegelt in Folienbeuteln. Jedes Test-Gerät enthält lyophilisierte Fibrinogen-beschichtete Perlen, ADP, Rinderserumalbumin, PGE1 und Puffer. Das Test-Gerät sollte bis zur Nutzung bereit in den Folienbeuteln verschlossen bleiben, zur Vermeidung von Schäden durch Feuchtigkeit.

REAGENZ-LAGERUNG UND HANDHABUNG

UNGEÖFFNETE GERÄTE BEI 15-25°C (59-77 °F) LAGERN. Das PRUTest Produkt bleibt bis zum angegebenen Datum auf den Beutel und der Schachtel unter diesen Bedingungen stabil.

ERFORDERLICHE, JEDOCH NICHT MITGELIEFERTE MATERIALIEN

- Greiner Bio-One Vacuette® Blutentnahmerohren teilweise füllm (2 mL Füllvolumen) enthält 3,2% Natriumcitrat, Katalog #454322 oder #454323 (Höhen), oder Nipro Katalog #NP-CW0185-1 Blutentnahme-Rohr (1,8 mL) enthält 3,2% Natriumcitrat.
- VerifyNow Gerät mit elektronischer Qualitätskontrolle (EQC).
- VerifyNow Nass-Qualitätskontrolle (WQC), 6-Pack - Katalog #85047

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Ausschließlich für den Gebrauch in der *in vitro*-Diagnostik
- Das VerifyNow Gerät und seine Komponente sollten nur wie in der Bedienungsanleitung beschrieben verwendet werden.
- Verwenden Sie das VerifyNow PRUTest Gerät oder die WQC-Materialien nie über das Ablaufdatum hinaus.
- Alle Patienten-Proben sollten so behandelt werden, als wenn sie Krankheiten übertragen könnten.. Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen sollten befolgt werden.
- Die Reagenzien sind aus einem aus menschlichem Plasma gereinigtem Material hergestellt, das als Negativ für alle übertragbaren Krankheiten getestet und befunden wurde, einschließlich HIV-1, HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HbSag) und Hepatitis C (HCV). Handhaben Sie die Prüfgläser als biogefährdendes Material und entsorgen Sie sie in geeigneter Weise.

PROBENNAHME UND -HANDHABUNG

Anweisungen für die Probennahme von Verweil-Venenkathetern:

- Vollblutproben, einem platzierten Katheter entnehmen, sollten genommen werden, nachdem ausreichende Entleerung (ca. 5 mL) erstellt wurde, um die Zeile zu löschen. Stellen Sie sicher, dass der platzierte Katheter keine Blütklumpen enthält.
- Transferieren Sie das Blut zum Blutentnahme-Rohr, unmittelbar nach der Sammlung.
- Schwenken Sie die Probentühren schachte, mindestens 5 Mal, um sicherzustellen, dass sich die Inhalte vollständig vermisch haben.
- Das Blut muss sich während eines Mindestzeitraums von 10 Minuten nach der Blutentnahme, jedoch nicht länger als 4 Stunden, fixieren.

Anweisungen für das Sammeln von peripheren Proben:

- Das Vollblut kann von venösen Bereichen mithilfe einer Kaliber-21 oder größeren Nadel in ein geeignetes Blutentnahme-Rohr gesammelt werden.
- Die Blutproben sollten einer Extremität entzogen werden, die frei von peripheren venösen Infusionen ist.
- Sammeln Sie vorerst ein Entsorgungs-Rohr (ca. 2 mL).
- Schwenken Sie die Probentühren schachte, mindestens 5 Mal, um sicherzustellen, dass sich die Inhalte vollständig vermisch haben.
- Das Blut muss sich während eines Mindestzeitraums von 10 Minuten nach der Blutentnahme, jedoch nicht länger als 4 Stunden, fixieren.

VORSICHTSMASSNAHMEN BEI DER PROBEENTNAHME

- Das Sammeln von frischen Vollblut-Proben für die Verwendung mit dem VerifyNow Gerät erfordert ein angemessenes Sammel-Gerät.
- Sollte ein CBC gezogen werden zur gleichen Zeit wie eine Probe für VerifyNow PRUTest, so füllen Sie das CBC-Rohr zuletzt.
- Die Proben nicht einfrieren oder kühlen.
- Sammeln Sie die Vollblutproben sorgfältig, um eine Hämolyse oder die Verunreinigung durch Gewebe-Faktoren zu vermeiden. Proben mit nachweisbarer Bluterngung sollten nicht verwendet werden.
- Stellen Sie sicher, dass die Blutentnahmerohren bis zu den angegebenen Füllvolumen gefüllt sind. In Höhen

21016WEU 00 Status: RELEASED printed 3/16/2017
 Die Blutentnahme-Protokolle sind nicht auf das angegebene Volumen, was zu einem inkorrektem Verhältnis von Blut zu Antikoagulanz führt. Benutzer in diesen Höhenlagen sollten sich auf die Blutentnahme-Protokolle ihrer Einrichtung beziehen, für Anweisungen zur ordnungsgemäßen Füllung von Blutentnahmerohren.

- Vermeiden Sie die Verwendung von einem Rocker oder pneumatischem Schlauch -Transportsystem.
- Die Proben sollten gemäß der Richtlinien und Verfahren in Bezug auf biogefährdendes Material gesammelt und gehandhabt werden.

TESTVERFAHREN

- Beziehen Sie sich auf das VerifyNow System-Benutzerhandbuch für komplette Betriebsanleitungen.
- Öffnen Sie die Folienverpackung und entnehmen Sie das PRUTest Gerät. Test-Geräte sollten nur mit dem Finger-Griff gehandhabt werden (siehe Abbildung 1).
- Entfernen Sie die Schutzhülle von der Nadel durch Ziehen direkt oben auf der Hülse. Die Umantelung nicht verdrehen, da dies die Nadel herausziehen könnte.
- Bei Eingabeaufforderung, führen Sie das PRUTest-Gerät in das Instrument ein.
- Bei der Geräte-Aufforderung, invertieren Sie die Probentühren mindestens 5 Mal, und befestigen Sie sie auf die Nadel im Testgerät. Schließen Sie die Bedeckung des Test Ports.
- Das Gerät wird den Test ausführen und zeigt das Ergebnis in weniger als drei Minuten an.

VORSICHT: Die Probe befindet sich unter Druck. Entfernen Sie das Blutentnahme-Rohr nicht von der Prüfstation. Entfernen Sie das Gerät nicht nur nach dem Test, sondern nachdem die Probe abgeschlossen ist.

- Entnehmen Sie die Testvorrichtung, indem Sie den Fingergriff greifen und nach oben ziehen. Entfernen Sie nicht das Blutentnahme-Rohr von der Prüfstation. Entsorgen Sie das gesamte Test-Gerät/Probentühren in einen geeigneten Abfallbehälter für Bio-Gefahrung.

BERICHTETE ERGEBNISSE

Der VerifyNow PRUTest berichtet Ergebnisse in den P2Y12-Reaktionen-Einheiten (PRU), die die Anzahl der P2Y12 Rezeptor-vermittelten Blutplättchen-spezifische Aggregation widerspiegelt. Ein PRU-Ergebnis wird berechnet aufgrund der Rate und dem Ausmaß der Thrombozytenaggregation, der im Kanal, der den Plättchen-Agonisten, ADP, enthält, aufgetrieben wird. Das Personal im Gesundheitswesen kann den Prozentsatz der Thrombozytenaggregations-Hemmung (Prozent Rückgang gegenüber dem Ausgangswert) für einen bestimmten Patienten, der die medikamentöse Behandlung mit einem P2Y12 Empfangs-Hemmer empfängt, manuell berechnen. Zu diesem Zweck, muss eine Baseline PRUTest-Messung vor Beginn der Therapie vorgenommen werden. Der prozentuale Berechnung der Hemmung ist wie folgt:

	(Baseline PRU – Nachbehandlungs-PRU) X 100	
Hemmungs-Prozentsatz	Baseline PRU	

GERÄTE-MELDUNGEN

Unter bestimmten Bedingungen kann ein Testlauf abgebrochen werden. In solchen Fällen zeigt das Gerät eine Fehler- oder Vorsichtsmeldung an. Beziehen Sie sich bitte auf das VerifyNow Benutzerhandbuch für eine detaillierte Erläuterung dieser Meldungen.

KALIBRIERUNG

Die VerifyNow PRUTest-Geräte werden im Werk kalibriert. Diese Kalibrierungs-Informationen finden Sie im Barcode auf dem Tasche jedes Prüfgärats. Der Barcode muss immer gescannt werden, wenn ein neuer Satz von Testgeräten getestet werden soll. Wenn ein neuer Satz Test-Geräte verwendet wird, fordert das Gerät den Benutzer anhand der Anzeige eines Barcode-Symbols nach Einfügen des Test-Gerätes auf.

- Nach der Eingabeaufforderung, legen Sie die Tasche des Test-Geräts vor dem Barcode-Scanner, den Sie auf der linken Seite des Geräts finden, so dass der Barcode-Scanner zur Tasche mit dem Barcode-Scanner ausgerichtet ist.
- Ein Piepton ist zu hören, sobald das Gerät die erforderlichen Informationen empfängt.
- Der Benutzer muss diese Aktion nur einmal pro Satz durchführen.

QUALITÄTS-KONTROLLE

Elektronische Steuerungen des Geräts

- Zur Sicherstellung dass das VerifyNow Gerät gemäß der Spezifikationen funktioniert, empfiehlt der Hersteller, die einmal-tägliche Durchführung einer elektronischen Qualitätskontrolle (EQC). Dieses wiederverwendbare Gerät überprüft die Geräte-Optik, die Pneumatik und die Fähigkeit, Reagenzien zu mischen.
- Die interne Kontrolle des Gerät überprüft automatisch die Probenvollfüllung, sowie den korrekten Flüssigkeitstransfer und den Mischvorgang. Es überwacht auch die elektronischen und mechanischen Komponente.

Steuerungen des Testgeräts

- In jedem Testgerät sind zwei Stufen der Qualitätskontrolle eingebaut, um ungültige Testläufe zu identifizieren, die anhand zufälliger Fehler, Reagenzien-Abbau- oder unangemessene Blutproben verursacht werden. Vor der Beginn der Thrombozytenaktivierung und Fibrinogen-Bindung, führt die negative interne Kontrolle einen Test für die nicht-spezifische Bindung durch. Während der aktiven Phase des Tests überwacht der positive interne Kontroll-Kanal die Reaktion und berechnet die Steuererkenntnisse, die sich innerhalb der festgelegten Grenzwerte befinden müssen. Ein Versagen der positiven oder negativen Steuerung zeigt eine "Fehler"-Meldung anhand des VerifyNow-Geräts an und es wird kein PRU-Ergebnis gemeldet.

Feuchte Qualitätskontrolle

- Feuchte Qualitätskontrollen (WQC) stehen zur Verfügung und werden separat geliefert (mit einer begleitenden Packungsbeilage) für die Überprüfung der Integrität des VerifyNow Systems. Die zwei Ebenen der VerifyNow PRUTest-Kontrollen (WQC Stufe 1 und Stufe 2) WQC sind für den Einsatz als Teil eines Labor-Programms zur Qualitätskontrolle vorgesehen.
- Die WQC-Materialien verbleiben bei der Lagerung bei Raumtemperatur bis zum angezeigten Verfallsdatum stabl. Die WQC Stufe 1-Kontrolle ist eine vorgemischte Lösungsmittel-Durchstechfische, die keine zusätzliche Vorbereitung erfordert während die WQC Stufe 2-Kontrolle erfordert die Vermischung der gleichen Lösungsmittelfasche mit einem Reagenz-Pellet zum Erreichen der Stufe 2. Der Hersteller empfiehlt, dass beide WQC Stufe 1 und WQC Stufe 2 jedes Mal ausgeführt werden, wenn ein neuer Satz oder eine neue Lieferung der VerifyNow PRUtest Kits eingeht, oder mindestens alle 30 Tage.

TEST-EINSCHRÄNKUNGEN

- Das Blut sollte aus einer freileitenden Venenpunktion gesammelt werden, zur Aufrechterhaltung der Integrität der Probe. Nach dem Test sollte die Probe gesammelt werden, warten Sie 10 Minuten, vor Ausführung des PRUTests. Proben, die vor 10 Minuten oder vier oder mehr Stunden nach der Blutentnahme getestet werden können dazu führen, dass falsche PRU-Werte oder Fehlermeldungen, z.B. "Achtung" oder "Fehler"-Meldungen erscheinen.
- Der lyophilisierte Reagent ist hygroskopisch und kann nach längerer Einwirkung von Raumluft verfallen. Daher sollten Reagenzien innerhalb von 10 Stunden nach der Entnahme aus der Folientasche verbraucht werden.
- Sollten die Ergebnisse nicht innerhalb der erwarteten Grenzen ausfallen, sollte die Möglichkeit einer unangenehmsten Probennahme oder Handhabung untersucht werden. Wiederholen Sie den Test mit einem neuen Testgerät und Probe.
- Patienten mit vererbten Thrombozyten-Erkrankungen wie der Willebrand-Faktor Mangel, Glanzmann-Thrombasthenie und dem Bernard-Soulier-Syndrom, wurden anhand des VerifyNow PRU Test nicht untersucht. Der VerifyNow PRUTest ist nicht für den Einsatz bei Patienten mit diesen Arten von Thrombozyten-Erkrankungen bestimmt.
- Die Testdurchführung wurde von Hämokritwerten zwischen 33-52%, und der Thrombozytenzahl-Werte zwischen 119.000 - 502.000/µL nicht beeinflusst. Patientenproben, die Hämokrit-Werte außerhalb dieses Bereichs aufweisen, können einen Fehler 28 erzeugen. Beziehen Sie sich bitte auf das VerifyNow System-Benutzerhandbuch für weitere Details.
- Patienten, die mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor-Medikamenten behandelt wurden, sollten nicht mit dem PRUTest getestet werden, bis sich die Thrombozytenfunktion erholt hat. Für solche Patienten, wird die Erholungphase nach der Medikamenten-Einnahme abgesetzt, ca. 14 Tage im Falle von Abciximab (ReoPro®) und bis zu 48 Stunden für Eptifibatid (Integrilin®) und Tirofiban (Aggrastat®). Die Frist bis zur Erholung der Thrombozytenfunktion variiert zwischen Einzelpersonen und wird nicht durch eine Nierenfunktionsstörung beeinflusst..
- Die VerifyNow PRUTest-Ergebnisse sollten in Verbindung mit anderen klinischen und Laboraten die dem Arzt verfügbar sind, interpretiert werden. Unerwartete Testergebnisse sollten wiederholt werden.

STÖRSUBSTANZEN

Substanzen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, weisen keine Störung in den PRUTest-Ergebnissen bei der Auswertung auf die aufgeführten Konzentrationen auf (**Table 1**).

SERVICE

Das VerifyNow Gerät ist nicht dazu bestimmt, vom Benutzer gewartet zu werden. Instrumente, die Reparaturen benötigen, sind an Accriva Diagnostics zurückzugeben. Sollten Probleme mit dem VerifyNow-System auftreten, kontaktieren Sie den Accriva Diagnostics Kundendienst.

LEISTUNGSMERKMALE

Der VerifyNow PRUTest wurde bei normal-gesunden Spendern, akutem Koronarsyndrom (ACS) Patienten, die kein P2Y12-Hemmungsmittel erhalten, und bei Patienten, die mit der Doppelten Anti-Plättchen-Therapie (Clopidogrel und Aspirin) für Herz-Kreislauf-Erkrankungen behandelt werden, aufgetrieben. Clopidogrel ist ein Medikament, das bekannterweise die Thrombozytenzahl P2Y12-ADP-Rezeptors 4,5% hemmt. Die Maßnahmen für den VerifyNow PRUtest sind P2Y12-Reaktions-Einheiten (PRU), die die Rate und das Ausmaß der P2Y12-Rezeptoren-vermittelten Bindung der Thrombozyten-spezifischen Bindung über einen bestimmten Zeitraum anhand Fibrinogen-beschichteten Perlen im PRUTest Gerät reflektiert.

Referenzbereich

Ein Referenzbereichs-Analyse wurde bei 152 gesunden Spendern anhand des Testens der Thrombozytenfunktion mit dem VerifyNow PRUTest durchgeführt. Die Daten wurden wie empfohlen in EP28-A3c "Definition, Festlegung und Überprüfung von Referenz-Intervallen im klinischen Labor; Anerkannte Richtlinie - Dritte Ausgabe" ausgewertet. Der Referenzbereich, der anhand dieser Studie bestimmt wurde, ausgedrückt als zentraler 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, ist 182-335 ORG. Die Daten sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst, (**Table 2**).

Erwartete PRUTest-Werte im Bevölkerungs-Sektor der beabsichtigten Verwendung
PRU wurde an zwei ACS Patienten-Gruppen gemessen: 1) 84 Patienten, die kein P2Y12 Rezeptoren-Hemmungsmittelkannt erhielten und 2) 71 ACS Patienten, die die doppelte Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel erhalten. Die Daten wurden wie empfohlen in EP28-A3c "Definition, Festlegung und Überprüfung von Referenz-Intervallen im klinischen Labor; Anerkannte Richtlinie - Dritte Ausgabe" ausgewertet. Der Bereich der Werte ist ausgedrückt als der zentrale 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes. Die Daten, Box und whisker plot, die die Daten anzeigen, sind unten angegeben. Die mittlere ± SD Clopidogrel-Dosis war 79 ± 28 mg pro Tag im Clopidogrel, plus die Aspirin-Gruppe. Die mittleren ± SD Aspirin-Dosen in den nicht-Clopidogrel und Clopidogrel-Gruppen waren 167 ± 117 und 137 ± 103 mg pro Tag (**Table 2**).

Methodenvergleich

Die PRU-Messungen wurden in Split-Vollblutproben, gewonnen von 119 akutem Koronarsyndrom (ACS) - Subjekten und auf drei separaten Versuchsfächchen mit VerifyNow PRUTest und P2Y12-Testgeräten bewertet, bestimmt. Die Proben wurden in zweifacher Ausfertigung, anhand vier VerifyNow PRUTest-Geräten und drei VerifyNow-P2Y12-Geräten mit einem einzigen Geräte-Satz für jedes Instrument, durchgeführt. Die Daten aus dem ersten Replikat, gemessen mit jeder Methode, wurden bewertet wie empfohlen in EP05-A2 "Methodenvergleich und Bias-Schätzung anhand Patientenproben; Anerkannte Richtlinie – Zweite Ausgabe". Tabellarische Daten und ein Deming-Regressions-Plot zur Darstellung der Ergebnisse, werden unten angegeben (**Table 5**, **Figure 4**).

Es besteht kein statistisch-bedeutender Unterschied zwischen den PRU- Ergebnissen, die anhand des VerifyNow PRUTests erzeugt wurden und den VerifyNow-P2Y12-Test-Methoden. Dies deutet darauf hin, dass PRU-Ergebnisse, die mit dem VerifyNow PRUTest geprüft wurden, im Wesentlichen gleichwertig zu den PRU-Testergebnissen sind, die anhand des Prädiagnostik-VerifyNow-P2Y12-Tests geprüft wurden. Ein Bland-Altman Plot zeigt, dass die mittlere Bias zwischen den beiden Methoden, über die gesamte Palette der Werte hindurch, 1,3% betrug (Grafik nicht dargestellt).

PRÄZISION

Präzision der feuchten Qualitätskontrolle (WQC) Stufe 1
Die Präzision des VerifyNow PRUTests, WQC Stufe 1, wurde anhand des Testens von Proben an drei Geräte-Sätzen, auf drei Geräten, von drei Operatern ermittelt. Die Proben wurden in zweifacher Ausführung geprüft und die Tests wurden über einen Zeitraum von 20 nicht-aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Präzise Schätzungen wurden in Übereinstimmung mit der CLSI Anleitung EP05-A2, "Bewertung der Präzision von quantitativen Messverfahren; Anerkannte Richtlinie – Zweite Ausgabe", ermittelt. Das Abnahmekriterium für die WQC-Stufe 2-Präzision ist ein %CV ≤ 10%. Beim VerifyNow PRUTest WQC, Stufe 2, überschritten die Bestandteile von und die Gesamtvariabilität dieser Analyse den Wert von 7,4% nicht. (**Table 6**).

Between-instrument precision for Wet Quality Control (WQC) Level 2

Between-instrument precision for the VerifyNow PRUTest was assessed using a single lot of WQC Level 2 assayed on three instruments, twice a day, in duplicate over a period of six non-consecutive days. The acceptance criterion for WQC Level 2 is a %CV ≤ 10%. For VerifyNow PRUTest WQC Level 2, the components of and total variability did not exceed 8,0% (**Table 7**).

Whole blood precision using samples from donors

The precision of the VerifyNow PRUTest was assessed using whole blood samples from eight donor subjects, six of whom were receiving clopidogrel with or without aspirin. Two studies were performed. The first study assessed within-run, between-run, between-day and between-lot variability in eight donors. The second study assessed within-run, between-run, between-day and between-instrument variability in seven donors. Samples from each donor were assayed twice a day, in duplicate, using three device lots on three VerifyNow PRU instruments over a period of five non-consecutive days. The acceptance criterion for this test, between-lot and between-instrument precision in whole blood samples was a %CV ≤ 10%. For VerifyNow PRUTest results in whole blood samples, within-run, between-run, between-day and between-instrument precision did not exceed 10% within the medical decision range of 95–208 PRU (**Table 8**, **Table 9**).

NOTE: In the clinical setting where the VerifyNow PRUTest is used, there are no acceptance criteria for between-day and total variation.

STABILITÄT

Sample waiting time and sample stability

Sample stability and sample wait time studies were conducted to determine the appropriate values. Sample wait time was determined to be 10 minutes, meaning that a blood sample must not be assayed for a minimum of 10 minutes after collection by venipuncture. Sample stability was determined to be four hours, meaning that the blood sample must be assayed within four hours of the time of blood draw.

Open-pouch device stability

Whole blood samples from healthy donors and WQC Level 2 were tested at intervals with VerifyNow PRUTest devices that were exposed to high levels of relative humidity. The acceptance criterion for stability was defined as percent recovery ≥ 90 to ≤ 110% of the baseline PRU. Results demonstrated acceptable percent recovery of VerifyNow PRUTest values in whole blood after exposure to 61-73% RH and 21-24°C temperatures for 10 hours. PRU results with WQC Level 2 remained within the allowable range for 10 hours under the same conditions. Thus once the device pouch has been opened, the PRUTest device should be used within 10 hours of opening of the pouch.

 VerifyNow PRUTest - Análisis de la reactividad plaquetaria INSTRUCCIONES DE USO Español Technical Support (USA) 1-800-579-2255 (International) +1-858-263-2502 techsupport@accriva.com

USO PREVISTO

El PRUTest® de VerifyNow® es un análisis de sangre completa que se utiliza en el laboratorio o entorno de punto de atención* para medir el nivel del bloqueo del receptor P2Y12 en las plaquetas. Para uso exclusivo de diagnóstico in PRU. Para uso profesional solamente.

* Es posible que la aprobación para el uso en el entorno de punto de atención no esté disponible en algunos países.

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El PRUTest de VerifyNow mide la agregación plaquetaria mediante el sistema VerifyNow. El sistema VerifyNow es un sistema de detección óptica turbidimétrica que mide la agregación inducida por plaquetas. El sistema consiste en un instrumento, un dispositivo de prueba desechable y materiales de prueba. Consulte la **Figura 1** para ver la representación del dispositivo PRUTest. Las mediciones de control de calidad incluyen un control de calidad electrónico basado en instrumento (EQC), dos niveles de controles de calidad de humedad (WQC) y controles de calidad internos. El instrumento controla todas las secuencias de la prueba, la temperatura y la mezcla del reactivo con la muestra, y también realiza un autodiagnóstico. Se determina el grado de la función plaquetaria y el resultado se muestra en la pantalla.

El dispositivo PRUTest contiene una preparación liofilizada de microesferas recubiertas con fibrinógenos, activadores de plaquetas y una solución amortiguadora. La muestra del paciente es sangre entera anticoagulada (citrat), que el instrumento vierte automáticamente desde el tubo de recolección de sangre en el dispositivo de prueba, es decir que no es necesario que el usuario manipule la sangre.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El dispositivo PRUTest de VerifyNow está diseñado para medir el bloqueo del receptor P2Y12 en las plaquetas. Las sustancias conocidas que bloquean específicamente el receptor P2Y12 incluyen los medicamentos derivados de tienopiridinas, como clopidogrel. La prueba se basa en la capacidad de las plaquetas activadas de unirse a los fibrinógenos. Las microesferas recubiertas con fibrinógenos se agregan a la sangre entera en proporción a la cantidad de receptores IIb/IIIa de la GP expresados en las plaquetas. La velocidad de agregación de microesferas es más rápida y reproducible si las plaquetas están activadas; por lo tanto, se incorporan los reactivos adenosin-5-difosfato y prostaglandina E1 (ADP/PGE1) a cada kit de prueba para inducir la activación plaquetaria sin la formación de fibrina. El reactivo está formulado para medir específicamente la agregación plaquetaria mediada por P2Y12. La transmisión de la luz aumenta a medida que las plaquetas activadas se unen y agregan a las microesferas recubiertas con fibrinógenos. El instrumento mide este cambio en la señal óptica e informa los resultados en Unidades de reacción de P2Y12 (PRU).

Clopidogrel y prasugrel son profárm

English	Français	Italiano	Deutsch	Español	Lietuvių	Português
Mean PRU	PRU moyenne	Media PRU	Mittlerer PRU	Media de PRU	Vidutinė PRU	Média PRU
SD PRU	PRU ET	SD PRU	SD PRU	DE de PRU	SD PRU	Desvio Padrão PRU
95% confidence interval (CI)	Intervalle de confiance (IC) de 95 %	Intervallo di confidenza (CI) 95%	Mittlerer PRU	Intervalo de confianza de 95% (IC)	95 % pasitikėjimo intervalas (CI)	Intervalo de confiança (CI) de 95%
Lower limit (95% CI)	Limite inférieure (IC 95 %)	Limite inferiore (95% CI)	Untere Grenzwert (95%CI)	Limite inferior (IC de 95%)	Apatinė riba (95 % CI)	Limite inferior (95% CI)
Upper limit (95% CI)	Limite supérieure (IC 95 %)	Limite superiore (95% CI)	Oberer Grenzwert (95% CI)	Limite superior (IC de 95%)	Versutinė riba (95 % CI)	Limite superior (95% CI)



English	Français	Italiano	Deutsch	Español	Lietuvių	Português
Clopidogrel	Clopidogrel	Clopidogrel	Clopidogrel	Clopidogrel	Clopidogrelis	Clopidogrel
No	No	No	Nein	No	Ne	Não
Yes	Oui	Sì	Ja	Sì	Taip	Sim
Mean $\pm$ SD	Mojeune $\pm$ ET	Media $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	Media $\pm$ DE	Vidutinė vertė $\pm$ SD	Média $\pm$ SD
Lower and upper ranges (95% CI)	Plages inférieure et supérieure (IC 95%)	Intervalli superiore e inferiore (95% CI)	untere und obere Bereiche (95% CI)	Rango inferior y rango superior (IC 95%)	Apatinės viršutinės ribos (95% CI)	Intervalos inferiores e superiores (95% CI)
Lower	Inférieure	Inferiore	Unter	Inferior	Apatinė	Inferior
Upper	Supérieure	Superiore	Obere	Superior	Viršutinė	Superior

Device	N	Mean (PRU)	SD (PRU)	95% CI	P value
P2Y12	119	161	87	8–308	NS
PRUTest	119	162	90	6–321	

English	Français	Italiano	Deutsch	Español	Lietuvių k.	Português
Method	Méthode	Metodo	Methode	Método	Metodas	Método
Slope (95% CI)	Pente (IC 95 %)	Pendenza del metodo (95 % CI)	Steigung (95 % CI)	Pendiente (IC 95 % CI)	Nuokrypis (95 % CI)	Inclinação (95% CI)
Slope p-value	Valeur p	Pendenza valore-p	Steigung p-Wert	Valor p de la pendiente	Nuokrypio p vertė	Valor p de inclinação
Intercept (95% CI)	Interception (IC 95 %)	Intercepto (95% CI)	Intercept (95% CI)	Eje (IC 95%)	Ataka (95 % CI)	Intercepto (95%)
Correlation Coefficient R	Coefficient of correlation R	Correlazione Coefficiente R	Korrelation Koeffizient R	Coefficiente de correlación R	Koreliacijos koeficientas R	Correlação Coeficiente R
Ordinary Least Squares	Méthode des moindres carrés ordinaire	Ordinario Minima Quadrati	Methode der kleinsten Quadrate	Minimos cuadrados ordinarios	Vidutinė mažiausiųjų kvadratų reikšmė	Quodros Menus Comuns
Ordinary Deming	Deming ordinaire	Ordinario Deming	Gewöhnliches Deming	Deming ordinario	Vidutinė Demingo rodiklio vertė	Deming Comum



Table 7: Between-instrument precision for Wet Quality Control (WQC) Level 2
 Tableau 7: Précision d'un instrument à l'autre pour le contrôle de qualité humide (CQH) de niveau 2
 Tabella 7: Precisione del controllo qualità per reagenti (WQC) di livello 2 fra gli strumenti
 Tabelle 7: Zwischen-Geräte-Präzision für die feuchte Qualitätskontrolle (WQC), Stufe 2
 Table 7: Précision entre instruments para el Control de calidad de humedad (WQC) de Nivel 2
 lentelė. 2 lygmenis šlapios kokybės kontrolės (WQC) tikslumas tarp prietaisų
 Tabela 7: Precisão entre aparelhos do Controle de Qualidade de Humidade (WQC) de Nivel 2

English	Français	Italiano	Deutsch	Español	Lietuvių k.	Português
Within-run	Intra-série	Nell'ambito di test	Verlauf innerhalb	Desarrollo del proceso	Per viena tyrimo seriją	Na mesma determinação
Between-run	D'une série à l'autre	Fra-test	Zwischenlauf	Entre procesos	Tarp tyrimų serijų	Entre determinações
Between-day	D'un jour à l'autre	Fra-giorno	Zwischen Tagen	Entre días	Tarp dienų	Entre dias
Between-lot	D'un lot à l'autre	Fra-lotto	Zwischen Salzen	Entre lotes	Tarp naujųjamų partijų	Entre lotes
Days	Total	Giorni	Tage	Días	Dienos	Dias
Runs	PRU moyenne	Test	Verläufe	Procesos	Tyrimo serijos	Determinações
Reps		Rp.	Reps	Repeticiones	Pakartojimai	Repetições
Mean PRU	PRU moyenne	Media PRU	Mittlerer PRU	Media de PRU	Vidurinė PRU vertė	Media PRU
SD	ÉT	SD	SD	DE	SD	Desvio padrão
%CV	% CV	%CV	%CV	%CV	CV	%CV
Acceptance criteria	Critères d'acceptation	Critéri di accettabilità:	Abnahme-Kriterium:	Criterios de aceptación:	Prilankymo kriterijai	Critérios de aceitação:
N/A	S.o.	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Key: / Touche : / Legenda: / Schlüssel: / Clave: / Pagrindiniai: / Tecla:

0 = healthy, no treatment; 1 = dual therapy (clopidogrel plus aspirin); 2 = healthy, given clopidogrel 75 mg/day;
 0 = en bonne santé, pas de traitement; 1 = bithérapie (clopidogrel + aspirine); 2 = bonne santé, reçu clopidogrel 75 mg/jour;
 0 = sano, nessun trattamento; 1 = terapia doppia (clopidogrel più aspirina); 2 = sano, somministrato 75 mg/giorno;
 0 = gesund, keine Behandlung; 1 = Dual-Therapie (Clopidogrel plus Aspirin); 2 = gesund, Clopidogrel 75 mg/Tag;
 0 = sano, sin trattamento; 1 = trattamento doppio (clopidogrel más aspirina); 2 = sano, recibe clopidogrel 75 mg/día;
 0 = sveikas, gydymas nesirūpinamas; 1 = gydymas dviem vaistais (klopidogrelis ir aspirinas); 2 = sveikas, vartojama klopidogrelis 75 mg per dieną;
 0 = saudável, sem tratamento; 1 = dupla terapia (clopidogrel mais aspirina); 2 = saudável, foi administrado clopidogrel 75 mg/dia;

U.S. Pat. D 409,758 and Others Pending