

COATEST™ APC™ Resistance V - 82 3120 63

Intended use
For determination of resistance to activated protein C (APC), caused by the factor V:Q266 (factor V Leiden) mutation, in plasma from untreated individuals and from patients on oral anticoagulant (OAC) or heparin therapy.

Background and summary
The APC resistance phenotype^{1,2} is in more than 90% of the cases due to a mutation in the factor V gene, resulting in a replacement of Arg⁵⁰⁶ (R) with Gln (Q) in the factor V protein,^{3,4} the selectivity for the factor V:Q266, or other mutations in the factor V gene rendering the protein resistant to inactivation by APC.⁵ It is increased by normalizing the concentrations of other plasma proteins involved in formation and regulation of thrombin. Hence, by performing the APTT-based APC resistance assay in the presence of an excess of factor V deficient plasma, the sensitivity and specificity for the factor V:Q266 mutation is significantly increased. Further, this modification allows for the analysis of plasma from patients who are on OAC therapy.^{1,2}

Measurement principle
Sample plasma is prediluted in V-DEF Plasma and incubated with the APTT reagent for a standard period of time. Coagulation is triggered by the addition of CaCl₂ in the absence and presence of APC and the time for clot formation is recorded.
REAGENTS

- V-DEF Plasma** 4 vials
Stabilized, lyophilized human plasma, with a low level of factor V activity, containing the heparin antagonist Polybrene®. Reconstitute with 4.0 mL of NCCLS type II water ¹². Allow to stand for 30 minutes at 20-25°C. Swirl gently before use.
- CaCl₂** 1 vial
8 mL of calcium chloride, 0.025 mol/L, in Tris buffer containing 0.5% bovine serum albumin.
- APTT reagent** 1 vial
16 mL of purified phospholipids with colloidal silica as contact activator. Contains a preservative. Mix thoroughly on a 30-sec mixer before use.
- APC/CaCl₂** 4 vials
Human activated protein C copolyphlized with CaCl₂. Reconstitute with 2.0 mL of NCCLS type II water ¹². Allow to stand for 30 minutes at 20-25°C. Swirl gently before use.
- Control Plasma Level 1** 1 vial
Lyophilized human plasma. Reconstitute with 1.0 mL of NCCLS type II water ¹². Allow to stand for 30 minutes at 20-25°C. Swirl gently before use.
- Control Plasma Level 2** 1 vial
Lyophilized human plasma. Reconstitute with 1.0 mL of NCCLS type II water ¹². Allow to stand for 30 minutes at 20-25°C. Swirl gently before use.

Reagents 3 and 4 are not interchangeable between lots.
V-DEF Plasma (Art. No 82 3146 63), **Control Plasma Level 1** (Art. No 82 2650 63) and **Control Plasma Level 2** (Art. No 82 2668 63) are also available separately from Chromogenix.
CAUTION: Each donor unit used in the preparation of human source plasma has been tested by FDA approved methods for the presence of Hepatitis B surface antigen and antibodies to HIV 1 and 2 and Hepatitis C and found to be negative. However, since no test can completely rule out the presence of these blood borne diseases, the handling and disposal of human source reagents from this product should be made with care.

Danger
APC/CaCl₂
Hazard class: Resp. sens. 1, H334
Precautionary statements: P261: Avoid breathing dust/fume, P304 + P340: IF INHALED: If breathing is difficult, remove person to fresh air and keep comfortable for breathing, P342 + P311: If experiencing respiratory symptoms: Call a POISON CENTER/doctor. P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulation.

Supplemental hazard information: EUH 208: Contains APC (Activated Protein C). May produce an allergic reaction.
EUH 210: Safety data sheet available on request. Up to 3.97% of the mixture consists of component of unknown acute toxicity (dermal, inhalation) for the human health and unknown hazard to the aquatic environment.
CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma
Hazard class: none
Hazard statements: none
Precautionary statements: none
Supplemental hazard information:
CaCl₂, EUH 210: Safety data sheet available on request.
APTT Reagent, EUH 208: Contains 1,2-benzisothiazolin-3-one. May produce an allergic reaction. Up to 20.85% of the mixture consists of component of unknown acute toxicity (oral, dermal, inhalation) for the human health and unknown hazard to the aquatic environment.
Control Plasma level 1: = 100% of the mixture consists of component of unknown acute toxicity (oral, dermal, inhalation) for the human health and unknown hazard to the aquatic environment.
Control Plasma level 2: = 98.75% of the mixture consists of component of unknown acute toxicity (oral, dermal, inhalation) for the human health and unknown hazard to the aquatic environment.

COATEST™ APC™ Resistance V - 82 3120 63

Verwendungszweck
zur Bestimmung der, durch die Faktor V:Q266 (Faktor V Leiden) Punktmutation verursachten, Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC) bei den untersuchten Personen und Patienten unter oraler Antikoagulation (OAK) bzw. Heparintherapie.
Hintergrund und Zusammenfassung
Mehr als 90% aller Fälle von APC-Resistenz^{1,2} sind durch eine Mutation im Faktor V Gen erklärbar. Diese Mutation führt genau eine Spaltestelle durch aktiviertes Protein C, zu einer Aminosäuresubstitution (Arg⁵⁰⁶→Gln) im Faktor V Protein^{3,4}. Durch diese Änderung in der Aminosäuresequenz wird die Spaltung und Inaktivierung des Faktor Va durch APC gehemmt. Die Selektivität für diese oder andere Mutationen des Faktor V⁵ wird durch Normalisierung der Konzentration anderer, bei der Bildung und Regulierung von Thrombin beteiligten, Plasmaproteinen erhöht. Durch die Verwendung von Plasma mit V-DEF Plasma wird die Sensitivität und Spezifität des, auf dem Grundprinzip der APTT-Messung aufbauenden, APC Resistenz Tests für die Faktor V:Q266 Mutation signifikant erhöht. Außerdem ermöglicht die Vorverdünnung auch die Testung von Patienten unter oraler Antikoagulationstherapie^{1,11}.

- Messprinzip**
Probenplasma wird mit V-DEF Plasma vorverdünn und für einen festgesetzten Zeitraum mit dem APTT Reagenz inkubiert. Die Zeitdauer bis zur Fibrinbildung wird nach Zugabe von CaCl₂ mit und ohne APC gemessen.
REAGENZEN
- V-DEF Plasma** 4 Flaschen
Stabilisiertes, lyophilisiertes humanes Plasma mit einer niedrigen Faktor-V Restaktivität und Polybrene® als Heparinantagonist. Auflösen mit 4.0 mL Wasser NCCLS Typ II.¹² 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen. Vor Verwendung vorsichtig durchmischen.
 - CaCl₂** 1 Flasche
8 mL Calciumchlorid, 0,025 mol/L in Trispuffer mit 0,5% Rinderserumalbumin.
 - APTT Reagenz** 1 Flasche
16 ml gereinigte Phospholipide mit kolloidalem Silika als Kontakaktivator. Enthält ein Konservierungsmittel. Vor Verwendung vorsichtig am Vortex Mixer durchmischen.
 - APC/CaCl₂** 4 Flaschen
Humans aktiviertes Protein C, lyophilisiert in Kombination mit CaCl₂. Auflösen mit 2,0 mL Wasser NCCLS Typ II.¹² 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen und vor Verwendung vorsichtig durchmischen.
 - Kontrollplasma Level 1** 1 Flasche
Lyophilisiertes humanes Plasma. Auflösen mit 1,0 mL Wasser NCCLS Typ II.¹² 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen und vor Verwendung vorsichtig mischen.
 - Kontrollplasma Level 2** 1 Flasche
Lyophilisiertes humanes Plasma. Auflösen mit 1,0 mL Wasser NCCLS Typ II.¹² 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen und vor Verwendung vorsichtig mischen.

Die Reagenzien 3 und 4 sind bei verschiedenen Kit-Chargen nicht untereinander austauschbar.
V-DEF Plasma (Art. No 82 3146 63), **Kontrollplasma Level 1** (Art. No 82 2650 63) und **Kontrollplasma** (Art. No 82 2668 63) sind auch separat von Chromogenix erhältlich.
ACHTUNG: Jede individuelle Blutprobe, die zur Herstellung der Reagenzien verwendet wurde, ist mit FDA zugelassenen Methoden auf die Abwesenheit von Hepatitis B Oberflächenantigen und auf Antikörper gegen HIV 1 bzw. 2 und Hepatitis C überprüft. Unabhängig davon sollten alle, aus menschlichen Blut gewonnenen, Proben und Produkte, wegen nie völlig auszuschließender Gefährdung durch Krankheitserreger, als potentiell infektiös angesehen und mit angemessener Sorgfalt gehandhabt werden.

Gefahr
APC/CaCl₂
Gefahrenklasse: Resp. sens. 1, H334
Gefahrenhinweise: H334: Kann bei Einatmen Allergiej, asthmarartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen.

Sicherheitshinweise: P261: Einatmen von Staub/Rauch vermeiden. P304 + P340: BEI EINATMEN: Bei Atembeschwerden an die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. P342 + P311: Bei Symptomen der Atmung: GIFTZENTRUM/Arzt anrufen. P501: Inhalt Behälter gemäß lokaler/regionaler/nationaler/internationaler Vorschriften zuführen.
Ergänzende Gefahrenmerkmale: EUH 208: Enthält APC (Activated Protein C). Kann allergische Reaktionen hervorrufen.
EUH 210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. Bis 3,97% dieses Gemisches besteht aus Inhaltsstoffen, deren akute Toxizität (dermal, inhalatorische) für den Menschen und die Gewässer nicht bekannt ist.
CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma
Gefahrenklasse: Keine
Gefahrenhinweise: Keine
Sicherheitshinweise: Keine
Ergänzende Gefahrenmerkmale:
CaCl₂, EUH 210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich.
APTT Reagent, EUH 208: Enthält 1,2-benzisothiazolin-3-one. Kann allergische Reaktionen hervorrufen. Bis 20,85% dieses Gemisches besteht aus Inhaltsstoffen, deren akute Toxizität (orale, dermal, inhalatorische) für den Menschen und die Gewässer nicht bekannt ist.
Control Plasma level 1: = 100% dieses Gemisches besteht aus Inhaltsstoffen, deren akute Toxizität (orale, dermal, inhalatorische) für den Menschen und die Gewässer nicht bekannt ist.
Control Plasma level 2: = 98,75% dieses Gemisches besteht aus Inhaltsstoffen, deren akute Toxizität (orale, dermal, inhalatorische) für den Menschen und die Gewässer nicht bekannt ist.

COATEST™ APC™ Resistance V - 82 3120 63

Uso
Para la determinación de la resistencia a la proteína C activada (APC), causada por la mutación en el factor V:Q266 (factor V Leiden), tanto en plasma de individuos sin tratamiento como en pacientes sometidos a terapias de anticoagulantes orales (TAO) o heparinas.
Antecedentes y resumen
El fenotipo^{1,2} del "APC Resistente" es, en más del 90% de los casos, debido a una mutación en el gen del factor V que produce la sustitución de Arg⁵⁰⁶ (R) por Gln (Q) en la proteína del factor V^{3,4}. La selectividad en el factor V:Q266 u otras mutaciones en el gen del factor V que producen la resistencia de la proteína a la inactivación por APC, se aumentada al normalizar la concentración de las otras proteínas plasmáticas implicadas en la formación y regulación de la trombina. Por tanto, al llevar a cabo el APTT en el que se basa el ensayo de APC Resistente, en presencia de un exceso de plasma deficiente en factor V, la sensibilidad y especificidad para la mutación del factor V:Q266 aumenta significativamente. Además, esta modificación permite el análisis de plasma de pacientes que están con terapias de TAO.^{1,11}

- Fundamento del método**
La muestra de plasma se prediluye en Plasma DEF-V e incubada con el reactivo APTT durante un periodo de tiempo establecido en el que la coagulación se inicia al añadir CaCl₂ en ausencia y presencia de APC y se registra el tiempo de formación del coágulo.
REACTIVOS
- V-DEF Plasma** 4 viales
Plasma humano estabilizado y liofilizado, con un bajo nivel de actividad en factor V, conteniendo el antagonista de la heparina Polibrene®. Reconstituir con 4 mL de agua NCCLS tipo II.¹² Se puede mantener 30 min a 20-25°C. Agitar suavemente antes de usarlo.
 - CaCl₂** 1 vial
8 mL de cloruro cálcico, 0.025 mol/L, en tampón Tris conteniendo 0.5% de albúmina bovina.
 - APTT reactivo** 1 vial
16 mL de fosfolípidos purificados con sílica coloidal como activador de contacto. Contiene un conservante. Agitar vigorosamente en un vortex antes de usar.
 - APC/CaCl₂** 4 viales
Proteína C activada humana copolifilizada con CaCl₂. Reconstituir con 2 mL de agua NCCLS tipo II.¹² Se puede mantener durante 30 minutos a 20-25°C; mezclar suavemente antes de usar.
 - Control Plasma Nivel 1** 1 vial
Plasma humano liofilizado. Reconstituir con 1.0 mL de agua NCCLS tipo II.¹² Se puede mantener durante 30 minutos a 20-25°C; agitar suavemente antes de usar.
 - Control Plasma Nivel 2** 1 vial
Plasma humano liofilizado. Reconstituir con 1.0 mL de agua NCCLS tipo II.¹² Se puede mantener durante 30 minutos a 20-25°C; agitar suavemente antes de usar.

* Los reactivos 3 y 4 no son intercambiables entre lotes.
Chromogenix suministra también separadamente: **V DEF Plasma** (Art 82 3146 63), **Plasma Control Nivel 1** (Art 82 2650 63) y **Plasma Control Nivel 2** (Art 82 2668 63).
PRECAUCIÓN: Cada muestra de donante empleada en la preparación de reactivos de procedencia humana ha sido ensayada con los métodos vigentes de la FDA (Food and Drug Administration) para determinar la presencia de antígenos de superficie de la hepatitis B y anticuerpos frente a VIH 1 y 2 y hepatitis C, siendo todos los resultados negativos. Sin embargo, puesto que no existe ningún análisis que descarte completamente la presencia de tales enfermedades sanguíneas, la manipulación y desechos de los reactivos de procedencia humana de este producto, ha de realizarse con cuidado.

Peligro
APC/CaCl₂
Clase de peligro: Resp. sens. 1, H334
Indicaciones de peligro: H334: Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.

Consejos de peligro: P261: Evitar respirar el polvo/humo. P304 + P340: EN CASO DE INHALACIÓN: Si respira con dificultad, transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración. P342 + P311: En caso de síntomas respiratorios: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLÓGIA/médico. P501: Eliminar el contenido/ el recipiente de conformidad con la normativa local, regional, nacional o internacional.

Información suplementaria sobre los peligros: EUH 208: Contiene APC (Activated Protein C). Puede provocar una reacción alérgica. **EUH 210:** Puede solitarse la ficha de datos de seguridad. Hasta el 3,97% de la mezcla está constituido por componentes con una toxicidad aguda (dérmica, por inhalación) para los seres humanos y un peligro para el medio ambiente no acuáticos.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma
Clase de peligro: Ninguna
Indicaciones de peligro: Ninguna
Consejos de prudencia: Ninguna
Información suplementaria sobre los peligros:
CaCl₂, EUH 210: Puede solitarse la ficha de datos de seguridad.
APTT Reagent, EUH 208: Contiene 1,2-benzisothiazolin-3-one. Puede provocar una reacción alérgica. Hasta el 20,85% de la mezcla está constituido por componentes con una toxicidad aguda (orale, dérmica, por inhalación) para los seres humanos y un peligro para el medio ambiente no acuáticos.
Control Plasma level 1: = 100% de la mezcla está constituido por componentes con una toxicidad aguda (orale, dérmica, por inhalación) para los seres humanos y un peligro para el medio ambiente no acuáticos.
Control Plasma level 2: = 98,75% de la mezcla está constituido por componentes con una toxicidad aguda (orale, dérmica, por inhalación) para los seres humanos y un peligro para el medio ambiente no acuáticos.

V-DEF plasma: = 98,26% of the mixture consists of component of unknown acute toxicity (oral, dermal, inhalation) for the human health and unknown hazard to the aquatic environment.
This product is for *in vitro* diagnostic use.
Materials required but not provided:

- Deionized water, filtered through 0,22 μm or NCCLS type II water.¹³
 - Calibrated pipettes.
 - Automated or semi-automated coagulation instruments which, employ mechanical or optical detection, methods should be used.
- NOTE:** When using automated or semi-automated instruments, always refer to the operator manual from the instrument manufacturer for exact test procedure.
Storage conditions and stability
The sealed reagents are stable at 2-8°C until the expiry date printed on the label.
Avoid contamination of the reagents by microorganisms.
- V-DEF Plasma**
Stability after reconstitution is 8 hours at 15-25°C, 24 hours at 2-8°C or 3 months at -20°C or below when stored in the original vial. *See NOTE.
 - CaCl₂**
Stability reagent in the original vial is stable for 1 week at 15-25°C or 1 month at 2-8°C.
 - APTT reagent**
Opened reagent in the original vial is stable for 1 week at 15-25°C or 1 month at 2-8°C. Do not freeze!
 - APC/CaCl₂**
Stability after reconstitution is 2 hours at 37°C, 8 hours at 15-25°C, 5 days at 2-8°C or 3 months at -20°C or below when stored in the original vial. *See NOTE.
 - Control Plasma Level 1**
Stability after reconstitution is 6 hours at 2-25°C or 3 months at -20°C or below when stored in the original vial. *See NOTE.
 - Control Plasma Level 2**
Stability after reconstitution is 6 hours at 2-25°C or 3 months at -20°C or below when stored in the original vial. *See NOTE.

*NOTE: Frozen reagent should be rapidly thawed at 37°C and gently mixed before use. Do not refreeze.
Quality controls
Control Plasma Level 1 and Level 2 should be used for validation of the assay series. Level 1 shows a normal response to APC whereas Level 2 shows a response consistent with presence of the factor V:Q266 mutation. Ranges of expected APC-V ratios are provided with each batch. If values outside the specified range are obtained, a complete check of reagents and instrument performance should be made and the analysis should be repeated. (See Calibration section for QC use of Control Plasma Level 1 and 2).
Traceability of calibrators and control materials

The reported values were determined over multiple runs on ACL Futura using a specific lot of reagent and against an internal House Standard. As an International Standard is not still available for the APC-V assay, the values have been assigned against a House Standard which is traceable to frozen plasma samples which have been determined to be homozygous or heterozygous respectively for factor V Leiden dependent APC Resistance.

Specimen collection
The patient should be at rest for 10 min. before sampling. Collect blood (9 volumes) in 0.1 mol/L sodium citrate (1 volume) and centrifuge within 24 hours at 2000 x g for 20 min. at room temperature. Take care to avoid contamination from the platelet layer into the plasma when the plasma is separated from the cells. Analyse the plasma within 25 hours from blood sampling.¹³ Alternatively, freeze rapidly at -70°C in aliquots of 1 mL or less and store for not more than 3 years at -70°C. Specimens should not be stored in a self defrosting freezer and not be thawed and refrozen before assay. Treat specimens as potentially infectious. For more information see NCCLS document H21-A3.¹⁴

Procedure

- All reagents must be brought to room temperature before use. Frozen plasma samples should be rapidly thawed at 37°C in a standardized way ensuring negligible loss of activity of labile coagulation factors and absence of cryoprecipitate.
- Pre-warm a sufficient volume of CaCl₂ and APC/CaCl₂ at 37±0.5°C.
- Pre-dilute one volume of sample plasma or Control Plasma with four volumes of V-DEF Plasma. Pre-diluted plasma should be analyzed within 45 minutes.
- Add one volume of plasma to a test tube or cuvette, then add an equal volume of the APTT reagent. Incubate at 37°C for 5 minutes. An instrument with a different, preset, incubation time may be used provided it is at least 3 minutes.
- Add one volume of CaCl₂ and simultaneously begin timing of clot formation. Record the time for clot formation.
- Perform a second analysis on the plasma, exchanging CaCl₂ with APC/CaCl₂ and record the time for clot formation.

Results
Calculate the factor V related APC ratio for the samples and controls:
APC ratio = $\frac{\text{Clot time APC/CaCl}_2}{\text{Clot time CaCl}_2}$

V-DEF plasma: = 98,26% dieses Gemisches besteht aus Inhaltsstoffen, deren akute Toxizität (orale, dermal, inhalatorische) für den Menschen und die Gewässer nicht bekannt ist.
Dieses Produkt ist nur für die *in vitro* Diagnostik geeignet.
Zusätzlich benötigte Materialien

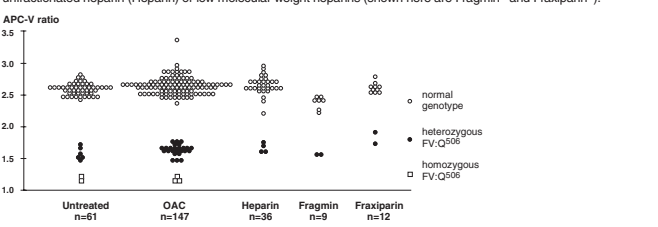
- Entionisiertes Wasser 0,22 μm filtriert oder Wasser NCCLS Typ II.¹²
 - Kalibrierte Pipetten.
 - Gerinnungsmeßgerät zur Bestimmung der Gerinnungszeit. Automatische bzw. halbautomatische Gerinnungsmeßgeräte mit mechanischer oder optischer Messmethodik können verwendet werden.
- ANMERKUNG:** Bei Verwendung von automatischen oder halbautomatischen Geräten sind die Angaben des Geräteherstellers zu befolgen.
Halbbarkeit und Lagerungsbedingungen
Die verschlossenen Reagenzien sind bei 2-8°C bis zum aufgedruckten Verfalldatum haltbar. Eine Kontamination mit Mikroorganismen ist zu vermeiden.
- V-DEF Plasma**
Halbbarkeit nach dem Lösen: 8 Stunden bei 15-25°C, 24 Stunden bei 2-8°C oder 3 Monate bei -20°C oder kälter in der Originalflasche. *Siehe ANMERKUNG.
 - CaCl₂**
Halbbarkeit der geöffneten Flasche: 1 Woche bei 15-25°C oder 1 Monat bei 2-8°C in der Originalflasche.
 - APTT Reagenz**
Halbbarkeit der geöffneten Flasche: 1 Woche bei 15-25°C oder 1 Monat bei 2-8°C in der Originalflasche. Nicht einfrieren!
 - APC/CaCl₂**
Halbbarkeit nach dem Lösen: 2 Stunden bei 37°C, 8 Stunden bei 15-25°C, 5 Tage bei 2-8°C oder 3 Monate bei -20°C oder kälter in der Originalflasche. *Siehe ANMERKUNG.
 - Kontrollplasma Level 1**
Halbbarkeit nach dem Lösen: 6 Stunden bei 2-25°C oder 3 Monate bei -20°C oder kälter in der Originalflasche. *Siehe ANMERKUNG.
 - Kontrollplasma Level 2**
Halbbarkeit nach dem Lösen: 6 Stunden bei 2-25°C oder 3 Monate bei -20°C oder kälter in der Originalflasche. *Siehe ANMERKUNG.

*ANMERKUNG: Das gefrorene Reagenz muß bei 37°C aufgetaut und vor Verwendung vorsichtig durchmischt werden. Nicht wieder einfrieren!
Qualitätskontrolle
Die Kontrollplasmas Level 1 und Level 2 sollten zur Bestätigung der Patientenenergebnisse mitgetestet werden. Level 1 ist ein Plasma mit normaler Reaktion, wogegen Level 2 eine, dem Vorhandensein der Faktor V:Q266 Mutation entsprechende, Reaktion zeigt. Die zu erwartenden APC-V Ratio Kontrollbereiche sind im chargenspezifischen Beipacktext angegeben. Liegende Werte außerhalb der angegebenen Kontrollbereiche, sollten Reagenzien bzw. Gerät überprüft und der Test wiederholt werden.
Rückführbarkeit der Werte von Kalibratoren und Kontrollen
Die angegebenen Werte wurden in mehreren Analysenserien auf ACL Futura unter Verwendung einer bestimmten Reagenzmenge und eines internen Laborstandards ermittelt. Da für die Bestimmung der APC-Resistenz noch kein Internationaler Standard verfügbar ist, sind die Werte des internen Laborstandards auf gefrorene Plasmaproben zurückführbar, die als homozygot bzw. heterozygot für APC-Resistenz nachgewiesen wurden.
Probengewinnung
Die Blutabnahme vornehmen, nachdem sich der Patient 10 Minuten ausgeruht hat. Das Blut (9 Teile) in Natriumcitrat (0,1 mol/L, 1 Teil) geben und innerhalb von 24 Stunden bei 2000 x g und Raumtemperatur zentrifugieren. Das Plasma vorsichtig - ohne Durchmischung mit Thrombozyten - von den Zellen trennen. Die Plasma-Untersuchung muß innerhalb von 25 Stunden nach der Blutabnahme erfolgen.¹³ Es besteht aber auch die Möglichkeit, die Blutproben rasch bei -70°C in 1 mL-Einheiten oder kleiner tieftiefrieren und sie bei -70°C höchstens drei Jahre lang aufzubewahren. Die Proben dürfen nicht in einer Gefriertruhe mit einem automatischen Abtausystem gelagert, noch vor dem Test aufgetaut und wieder eingefroren werden. Sie sind als potentiell infektiös zu behandeln. Zusätzliche Informationen sind im NCCLS-Dokument H21-A3 zu finden.¹⁴

- Testdurchführung**
- Alle Reagenzien vor Verwendung auf Raumtemperatur bringen. Gefrorene Proben werden unter standardisierten Bedingungen rasch bei 37°C aufgetaut, um Aktivitätsverluste von labilen Gerinnungsfaktoren bzw. die Bildung von Kryopräzipitaten zu vermeiden.
 - Die benötigten Volumina CaCl₂ und APC/CaCl₂ auf 37±0,5°C vorwärmen.
 - 1 Teil Probe oder Kontrollplasma mit 4 Teilen V-DEF Plasma verdünnen (z.B. 25 μL + 100 μL). Die Vorverdünnung im Plasma ist innerhalb 45 Minuten zu analysieren.
 - Einen Teil verdünntes Plasma in ein Teströhrchen oder eine Küvette pipettieren und das gleiche Volumen APTT Reagenz hinzufügen, 5 Minuten bei 37°C inkubieren. Geräte mit davon abweichenden, vorprogrammierten Inkubationszeiten, können verwendet werden - vorausgesetzt, die Inkubationsdauer beträgt mindestens 3 Minuten.
 - Einen Teil CaCl₂ hinzusetzen und gleichzeitig mit der Zeitmessung bis zur Fibrinbildung beginnen.
 - Einen zweiten Ansatz mit APC/CaCl₂ anstelle von CaCl₂ durchführen und abersmals die Zeit bis zur Fibrinbildung stoppen.

ENGLISH - Insert revision 02/2016

APC resistance due to a factor V mutation is indicated when the APC-V ratio is below or equal to the cut-off value (see Calibration). The following results illustrate the applicability of the Coatest APC Resistance V assay on the analysis of plasma from untreated individuals (Untreated), patients on OAC therapy, INR 1.3 - 6.0 (OAC), and patients receiving unfractionated heparin (Heparin) or low molecular weight heparins (shown here are Fragin® and Fraxiparin®).



Sample APC-V ratios are distributed according to the factor V genotype. For a given genotype, similar APC-V ratios are obtained regardless of patient group. Typical median values are 2.6 (normal), 1.7 (heterozygous FV:Q266) and 1.2 (homozygous FV:Q266). Basal APT times for untreated individuals may differ moderately as compared to the original Coatest APC Resistance assay.

Performance Characteristics
PRECISION
APC-V ratios were calculated from 22 single replicate analyses of Control Plasma Level 1 on an ACL instrument using 11 different reagent combinations on 11 different occasions.

Control Plasma Level 1	APC-V ratio 2.4	CV% (Within series)	CV% (Between series)
		≤4 %	≤4 %

Duplicate analyses of plasma from altogether 630 individuals on three different types of instruments (ST-4, Thrombolyzer and MLa/Electra 900) resulted in within series CV ≤ 3% and ≤ 5% for the clotting times obtained in the absence and presence of APC respectively. NCCLS document EP5-T2.¹⁵

Calibration
APC-V ratios obtained with the Coatest APC Resistance 5 method are lower than the APC ratios obtained with the original Coatest APC Resistance method, independent of instrumentation used. It is recommended that each user establishes the performance of his own instrument and determines the factor V related APC resistance cut-off value through the following procedure:

- Perform five independent determinations of the APC-V ratio, using at least triplicates in each series, of a plasma sample with normal APC response. Confirm that the inter and intra assay variation of the APC-V ratio is below 7%. In case a satisfactory performance already has been established with the original Coatest APC Resistance method, this step may be omitted.
- Determine the APC-V ratios for at least 30 plasma samples from healthy individuals in the age range 20 - 65 years. Include Control Plasma Level 1 and Level 2 for assay validation.
- Verify that the APC-V ratios for the Control Plasmas are within their specified ranges.
- Calculate the median APC-V ratio.
- Calculate the factor V related APC resistance cut-off value as 0.8 times the median APC-V ratio when below 2.8 and as 0.75 times the median APC-V ratio when 2.8 or higher.
- The APC-V ratio for Control Plasma Level 1 should be within the normal range. The APC-V ratio for Control Plasma Level 2 should be below the cut-off value.

Sensitivity
Coatest APC Resistance V provides 100% sensitivity for FV:Q266 as determined on Thrombolyzer (n = 447), ACL (n = 295), ST-4 (n = 248) and MLa/Electra (n = 50).
Limitation/interfering factors

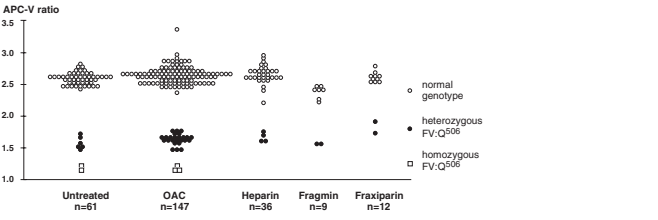
No significant differences are obtained between fresh and frozen samples. The sensitivity and specificity for the factor V:Q266 mutation in analysis of plasma from OAC patients is not affected by the INR value. The prescribed assay procedure allows for the analysis of plasma from heparinized patients at heparin levels < 1 IU/mL plasma (unfractionated and low molecular weight heparins). Although the 1+4 predilution strongly decreases interferences, it can not be excluded that analysis of plasma from patients with high inhibitor activity (e.g. phospholipid antibodies) may give an abnormal APT time and thus possibly misleading results. In such cases, increasing the dilution factor (e.g. 1+9 or 1+19) may correct the results. As for any APT based assay, care should be taken to avoid contact activation of samples since this may lead to activation of FVIII and FV.
Reference values

The APC-V ratios obtained from analysis of plasmas from 61 healthy individuals on ACL and ST-4 and from 390 healthy individuals on Thrombolyzer were in the range 2 - 3.5. No difference is found between sexes.

DEUTSCH - Beipackzettel Version 02/2016

Resultate
Berechnung der Faktor-V bezogenen APC Ratios für Proben und Kontrollen:
APC Ratio = $\frac{\text{Gerinnungszeit APC/CaCl}_2}{\text{Gerinnungszeit CaCl}_2}$

Eine APC-V Ratio kleiner oder gleich dem cut-off Wert (siehe KALIBRATION) zeigt eine, durch die FV:Q266 Mutation verursachte, APC Resistenz an. Die angeführten Resultate zeigen die Eignung des COATEST APC Resistance 5 Tests bei der Analyse von nicht therapierten Personen, Patienten unter OAK-Therapie (OAK, INR 1,3 - 6,0) und Patienten mit unfractionierter Heparinagabe (Heparin) oder niedermolekularer Heparinagabe (Fragmin®, Fraxiparin®).



Die Verteilung der APC-V Ratios entspricht dem Faktor-V Genotyp. Innerhalb eines Faktor-V Genotyps werden, unabhängig von der Probenkategorie, ähnliche APC-V Ratios erhalten. Typische, durchschnittliche, Werte sind 2,6 (normaler Genotyp), 1,7 (heterozygoter FV:Q266) und 1,2 (homozygoter FV:Q266). Die Ausgangs- APTT bei nicht therapierten Personen, kann sich im Vergleich zur COATEST APC-Resistenz Originalmethode leicht verändern.

Testeigenschaften
REPRODUCIBILITÄT UND PRÄZISION
22 Einzelreplikate von Kontrollplasma Level 1 wurden mit 11 verschiedenen Reagenzkombinationen an verschiedenen Tagen auf einem ACL Gerinnungsautomaten getestet.

Kontrollplasma Level 1	APC-V Ratio	Innerhalb der Serien	Zwischen den Serien
	2,0	CV ≤ 4 %	CV ≤ 4 %

Doppelbestimmungen der Proben von 630 Personen auf drei verschiedenen Instrumenten (ST-4, Thrombolyzer und MLa/Electra 900) ergaben einen CV innerhalb der Serie von ≤ 3% bzw. ≤ 5% für die Gerinnungszeiten ohne bzw. mit APC. NCCLS Referenz EP5-T2.¹⁵

Kalibrierung
Im Vergleich zur COATEST APC Resistance Originalmethode werden mit der V-DEF Plasma Methode niedrigere Ratios erhalten. Es wird empfohlen, daß jedes Labor für das verwendete Gerät einen eigenen APC Resistenz cut-off Wert festlegt:

- Durchführung von fünf voneinander unabhängigen Dreifachbestimmungen einer Probe mit normaler APC-Response. Die inter und intra Variation der APC-V Ratios muß unter 7% liegen. Für den Fall, daß mit der Originalmethode bereits eine zufriedenstellende Testleistung festgestellt wurde, kann dieser Schritt entfallen.
- Bestimmung der APC-V Ratios von mindestens 30 gesunden Personen im Alter von 20-65 Jahren und der Kontrollplasmas Level 1 und 2.
- Die APC-V Ratios der Kontrollplasmas müssen innerhalb des angegebenen Kontrollbereiches liegen.
- Die mittlere APC-V Ratio berechnen.
- Der cut-off Wert bei einer durchschnittlichen Ratio von unter 2,8 beträgt 80% der ermittelten Durchschnittsratio. Ist die durchschnittliche APC-V Ratio ≥ 2,8, so beträgt der cut-off Wert 75% der Durchschnittsratio.
- Die APC-V Ratio des Kontrollplasmas Level 1 muß innerhalb des Normalbereiches liegen, die Ratio des Kontrollplasmas Level 2 unterhalb des cut-off Wertes liegen.

Sensitivität
Die Sensitivität für die FV:Q266 Mutation ist 100%, erstellt auf Thrombolyzer (n = 447), ACL (n = 295), ST-4 (n = 248) und MLa/Electra (n = 50).
Grenzen des Verfahrens/Interferenzen
Die APC-V Ratios von frischen und gefro

COATEST™ APC™ Resistance V - 82 3120 63

Utilization preuve

Détermination de la résistance à la protéine C activée (APC), provoquée par une mutation du facteur V:Q506 (facteur V de Leiden) dans le plasma provenant de sujets non traités et de patients traités par des anticoagulants oraux (ACO) ou de l'héparine.

Contexte et resume

Le phénotype de la résistance à l'APC^{1,2} est dû dans plus de 90% des cas à une mutation du gène du facteur V, provoquée par le remplacement d'Arg506 (R) par Gln (Q) au niveau de la protéine du facteur V³⁵. La sélectivité pour le facteur V:Q506 ou par d'autres mutations au niveau du gène du facteur V, rendant la protéine résistante à l'inactivation par l'APC³, est accrue par la normalisation des concentrations des autres protéines plasmatiques impliquées dans la formation et dans la régulation de la thrombine. La sensibilité et la spécificité pour la mutation du facteur V:Q506 est ainsi significativement accrue et l'on procède à un test de résistance à l'APC, basé sur le temps de céphaline-kaolin en présence d'un excès de plasma pauvre en facteur V. Cette modification permet en outre l'analyse de plasmas prélevés chez des patients traités par les ACO.⁷⁻¹¹

Principe de mesure

Le prélevement plasmatique est préilluminé dans du plasma V-DEF et incubé avec le réactif pour le temps de céphaline-kaolin pendant une durée standard. La coagulation est déclenchée par l'addition de CaCl₂ en l'absence et en présence d'APC et le délai nécessaire à la formation du caillot est enregistré.

REACTIFS

- Plasma V-DEF** 4 flacons Plasma lyophilisé et stabilisé d'origine humaine, comportant un taux faible d'activité du facteur V et contenant Polybrene[®], un antagoniste de l'héparine. Reconstituer à l'aide de 4,0 ml eau NCCLS type II.¹² Laisser reposer pendant 30 minutes à une température de 15-25°C. Agiter prudemment avant l'emploi.
- CaCl₂** 1 flacon 8 mL de chlorure de calcium, 0,025 mol/L, dans un tampon Tris, contenant 0,5% de sérumalbumine.
- Réactif APTT pour temps de céphaline-kaolin** 1 flacon 16 ml de phospholipides purifiés avec de la silice colloïdale comme activateur de contact. Contient un conservateur. Mélanger soigneusement à l'aide d'un vortex avant l'emploi.
- APC/CaCl₂** 4 flacons Protéine C activée d'origine humaine, colyophilisée avec du CaCl₂. Reconstituer à l'aide de 2,0 ml eau NCCLS type II.¹² Laisser reposer pendant 30 minutes à une température de 20-25°C et agiter prudemment avant l'emploi.
- Contrôle plasmatique 1** 1 flacon Plasma lyophilisé d'origine humaine. Reconstituer à l'aide de 1,0 ml eau NCCLS type II.¹² Laisser reposer pendant 30 minutes à une température de 20-25°C et agiter prudemment avant l'emploi.
- Contrôle plasmatique 2** 1 flacon Plasma lyophilisé d'origine humaine. Reconstituer à l'aide de 1,0 ml eau NCCLS type II.¹² Laisser reposer pendant 30 minutes à une température de 20-25°C et agiter prudemment avant l'emploi.

Les réactifs 3 et 4 ne sont pas interchangeables entre les lots.

Le plasma V-DEF (Article N° 82 3146 63, AFSSAPS N° S62372) ainsi que le **Contrôle plasmatique 1** (Article N° 82 2650 63, AFSSAPS N° M16062) et le **Contrôle plasmatique 2** (Article N° 82 2668 63, AFSSAPS N° M17312) peuvent également être fournis séparément par Chromogenix et ses distributeurs.

PRECAUTION: Chaque unité provenant d'un donneur et utilisée pour la préparation d'un réactif d'origine humaine a été testée selon des méthodes approuvées par la FDA pour la recherche des anticorps anti VIH 1 et 2 et anti HCV et de l'antigène HBS. Cette recherche s'est révélée négative. Néanmoins, étant donné qu'aucun test ne permet d'éliminer avec une certitude absolue la présence de l'antigène de surface de l'hépatite B, de l'hépatite C ou des anticorps dirigés contre le VIH, le maniemant et l'élimination des réactifs d'origine humaine de ce produit devront faire l'objet de toutes les attentions.

Danger APC/CaCl₂
Classe de danger: Resp. sens. 1, H334

Indications de danger: H334: Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

Conseils de prudence: P261: Éviter de respirer les poussières/fumées. P304 + P340: EN CAS D'INHALATION: s'il y a difficulté à respirer, transporter la personne à l'extérieur et la maintenir dans une position où elle peut confortablement respirer. P342 + P311: En cas de symptômes respiratoires: Appeler un CENTRE ANTIPOISON/médecin. P501: Contenir/renverser conformément à la réglementation locale/régionale/nationale/internationale.

Informations additionnelles sur les dangers: EUH 208: Contient APC (Activated Protein C). Peut produire une réaction allergique. **EUH 210:** Fiche de données de sécurité disponible sur demande. Jusqu'à 3,97% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations additionnelles sur les dangers:

CaCl₂: EUH 210: Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

APC/Reagent: EUH 208: Contient 1,2-benzisothiazolin-3-one. Peut produire une réaction allergique. Jusqu'à 20,85% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 1: = 100% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 2: = 98,75% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

V-DEF plasma: = 98,26% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations additionnelles sur les dangers:

CaCl₂: EUH 210: Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

APC/Reagent: EUH 208: Contient 1,2-benzisothiazolin-3-one. Peut produire une réaction allergique. Jusqu'à 20,85% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 1: = 100% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 2: = 98,75% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

V-DEF plasma: = 98,26% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations additionnelles sur les dangers:

CaCl₂: EUH 210: Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

APC/Reagent: EUH 208: Contient 1,2-benzisothiazolin-3-one. Peut produire une réaction allergique. Jusqu'à 20,85% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 1: = 100% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 2: = 98,75% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

V-DEF plasma: = 98,26% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations additionnelles sur les dangers:

CaCl₂: EUH 210: Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

APC/Reagent: EUH 208: Contient 1,2-benzisothiazolin-3-one. Peut produire une réaction allergique. Jusqu'à 20,85% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 1: = 100% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 2: = 98,75% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

V-DEF plasma: = 98,26% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations additionnelles sur les dangers:

CaCl₂: EUH 210: Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

APC/Reagent: EUH 208: Contient 1,2-benzisothiazolin-3-one. Peut produire une réaction allergique. Jusqu'à 20,85% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 1: = 100% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

Control Plasma level 2: = 98,75% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

V-DEF plasma: = 98,26% de ce mélange est constitué de composants dont la toxicité aiguë (par voie orale, cutanée, par inhalation) pour la santé humaine et l'écotoxicité pour le milieu aquatique sont inconnues.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe de danger: Aucune

Indications de danger: Aucune

Conseils de prudence: Aucune

Informations supplémentaires sur les dangers:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contient 1,2-benzisothiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 1: = 100% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Control Plasma level 2: = 98,75% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

V-DEF plasma: = 98,26% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

CaCl₂, APTT Reagent, Control Plasma level 1, Control Plasma level 2, V-DEF plasma

Classe di pericolo: Nessuno

Indicazioni di pericolo: Nessuno

Consigli di prudenza: Nessuno

Informazioni supplementari sui pericoli:

CaCl₂: EUH 210: Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

APC/Reagent: EUH 208: Contiene 1,2-benzisotiazolin-3-one. Può provocare una reazione allergica. Fino al 20,85% di questa miscela è costituita da ingredienti la cui tossicità acuta (per via orale, dermale, inalatoria) per la salute umana e la tossicità per l'ambiente acquatico non è nota.

Printed Insert Sheet: 302243
Revision: R4
Issued: 02/2016
C.O.: 462733

LANGUAGES

ENGLISH
DEUTSCH
ESPAÑOL
FRANÇAIS
ITALIANO

TECHNICAL SPECS

PAPER: White paper, 50-60 g/m² weight. SIZE: 11 x 17" (280 x 432 mm.).
PRINT: Front/Back. PRINT COLOR: Top rule Orange Pantone 137, all remaining type in black
PMS 179 RED where used.
Back - All type in black.
PMS 179 RED where used.