



Kalibratorer och kontroll för P—PK (INR) enligt Owren

REF	LOT	Produktnamn	IVD	
002 001	40	INR-kalibrator, låg	IVD	2025-04
002 002	41	INR-kalibrator, hög	CAL	
002 003	42	INR-kontroll	CE	2 °C

Avsedd användning

Materialen är avsedda för kalibrering och kontroll av mätningar av P—PK (INR) enligt Owren [Owren *et al* 1951, Owren 1959] där resultaten avser vävnadsfaktorinducerad, relativ tid, uttryckt i internationell normaliserad kvot (INR). De certifierade värdena gäller endast för metoder som uppfyller följande kriterier: *i*) Citratplasma (0,105, 0,109 eller 0,129 mol/L) spädes 1+20 med buffert och reagens. *ii*) Reagens innehåller tromboplastin från kaninhjärna, samt faktor V och fibrinogen från bovin plasma. Slutkoncentrationerna av faktor V är 5–30 % av normalplasmas aktivitet och slutkoncentrationen av fibrinogen är 0,2–2 g/L. *iii*) Reaktionsförhållanden: temperatur 35–39°C, pH 6–9, kalciumjonaktivitet 1,2–6,0 mmol/L och natriumkloridkoncentration 80–160 mmol/L.

Avsedda användare

Materialen är avsedda för användning i laboratoriemiljö av laboratoriepersonal.

Anvisningar för kalibrering

Materialen är avsedda för tvåpunktskalibrering enligt excelformulär "Beräkningsprogram för lot 40-42" som kan laddas ner från www.equalis.se. REF 002 001 och REF 002 002 används som kalibratorer och REF 002 003 används som kontroll. Indata är koagulationstider från upprepade mätningar av kalibratorerna. Utdata är ISI-värde (International Sensitivity Index) och normal koagulationstid.

Omkalibrering av instrument för mätning av PK (INR) bör ske minst en gång per år eller vid *i*) byte av reagenslot, *ii*) instrumentjustering som kan påverka koagulationstiden, *iii*) avvikelse >2 SD i två på varandra följande omgångar inom program för extern kvalitetssäkring eller *iv*) enligt lokala anvisningar.

Omkalibrering ska utföras på väl underhållna instrument och hållbarheten för reagens och buffert ska kontrolleras.

Säkerhetsanvisningar

Materialen har undersökts och funnits vara negativa för HBs-antigen, HIV-antikroppar och HCV-antikroppar. De ska dock betraktas som potentiellt smittsamma, och hanteras enligt erforderliga säkerhetsrutiner för humana blodprodukter, inklusive hantering av avfall. Produkterna är enbart avsedda för användning *in vitro*.

Hanteringsföreskrift

Kontrollera vid mottagande att glasflaskorna är hela och väl förslutna samt att varje flaska har en tydligt läsbar etikett. Endast material som uppfyller dessa krav får användas. Defekta material ska omgående returneras till Equalis.

Låt flaskan anta rumstemperatur. Knacka försiktigt flaskan mot bord eller bänk så att allt pulver samlas på flaskans botten. Öppna flaskan. Tillsätt 1,00 mL rumstempererat avjoniserat vatten. Sätt tillbaka

proppen och rotera försiktigt flaskan fram och tillbaka i upprätt läge mellan handflatorna ett tiotal gånger. Vänd och rotera flaskan försiktigt för att väta väggarna så att allt pulver löses upp. Den rekonstituerade lösningen är svagt gul, och inte helt genomskinlig. Vänta minst 15 minuter innan mätning. Materialen ska mätas som normala plasmaprover inom 6 timmar efter rekonstituering.

För godkänd kalibrering ska kontrollens (REF 002 003) värde ligga inom $2,46 \pm 0,15$ (gäller LOT 42).

Materialbeskrivning

De tre materialen består av frystorkad citratantikoagulerad human plasma från svenska givare och levereras i silaniserade glasflaskor försedda med en inre gummiprop och en yttre skruvkork av plast. Frys (-70°C) plasma har använts för REF 002 001. Plasma, där halten K-vitaminberoende faktorer har sänkts genom tillsats av bariumsulfat när plasman är färsk, har använts för REF 002 002 och REF 002 003. Plasman fryses efter bariumbehandling och tinas upp inför tillverkning. Materialen är stabiliserade men tillsatserna inverkar inte på mätstorheten. Plasman har centrifugerats så att koncentrationen av trombocyter är $<20 \cdot 10^9/L$.

Stabilitet

Transport av öppnade glasflaskor kan ske vid rumstemperatur. Efter mottagande ska materialet förvaras torrt och mörkt vid 2–8°C i ursprungsförpackningen, och är då hållbart minst till angiven sista förbrukningsdag.

Långtidsstabiliteten har kontrollerats genom mätningar av liknande material vid upprepade tillfällen upp till 10 år efter åsättande av INR-värde. Förändringen bedömdes vara försumbar under angiven hållbarhetstid.

Åsättande av värden

Åsättande av värden har huvudsakligen skett enligt tidigare beskrivet förfarande vid åsättande av INR-värden för Owrenmetoder [Hillarp et al 2004, Lindahl et al 2004].

Sambandet mellan PK% med Owrenmetod och PK (INR) med Quickmetod har tidigare visats vara $PK(INR) = (1/PK\% + 0,018)/0,028$. Med hjälp av detta samband har INR-värden bestämts för spådningsserier av normalplasma vid vart och ett av sex laboratorier, som mätt koagulationstiden med dokumenterade mätrutiner som uppfyller ovan nämnda kriterier (se Avsedd användning). Dessa INR-värden och korresponderande koagulationstider har använts för att konstruera kalibreringskurvor. Sedan har LOT 40, 41 och 42 mätts som prover vid respektive laboratorium, och koagulationstiderna har räknats om till INR med hjälp av kalibreringskurvan. Medelvärde av alla expertlaboratoriernas mätningar av respektive LOT anges som åsatt INR-värde.

Metrologisk spårbarhet

De certifierade värdena är spårbara till WHO:s referensmätrutin (Manual tilt tube technique) och till referenstromboplastinet WHO IRP 67/40, via RBT/90.

Referenser

Hillarp A, Egberg N, Nordin G, Stigendal L, Fagerberg I, Lindahl TL. Local INR calibration of the Owren type prothrombin assay greatly improves the intra- and interlaboratory variation. *Thromb Haemost* 2004; 91:300-307.

Lindahl TL, Egberg N, Hillarp A, Ødegaard OR, Edlund B, Svensson J, Sandset PM, Rånby M. INR calibration of Owren-type prothrombin time based on the relationship between PT% and INR utilizing normal plasma samples. *Thromb Haemost* 2004; 91:1223-1231.

Owren PA, Aas K. The control of Dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. *Scand J Clin Invest* 1951; 3:201-208.

Owren, PA. Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet 1959; ii: 754-758.

Certifierade värden

REF	LOT	Produktnamn	P—PK (INR) ¹	U ²
002 001	40	INR-kalibrator, låg	1,07	0,10
002 002	41	INR-kalibrator, hög	3,01	0,18
002 003	42	INR-kontroll	2,46	0,14

¹ NPU01685; Plasma—Koagulation, vävnadsfaktorinducerad;relativ tid (aktuell/normal; International Normalised Ratio;IRP67/40;procedur).

² Den angivna mätosäkerheten är en utvidgad mätosäkerhet U , uppskattad genom att multiplicera den sammanlagda standardmätosäkerheten u_c med täckningsfaktorn $k=2$, vilket motsvarar en konfidensnivå på cirka 95 %. I u_c ingår osäkerheten vid åsättande av värden på de aktuella materialen samt osäkerheten då WHO:s referensmåtrutin och referensreagens RBT/90 används för att åsätta värden på andra material.

Försäkran om överensstämmelse

Produkterna uppfyller tillämpliga krav i SFS 1993:584 och LVFS 2001:7, samt av Equalis ställda krav på kvalitet och dokumentation.

Helene Sténhoff
VD, Equalis



Ytterligare information om produkterna fås från Equalis vid förfrågan

Om det sker en allvarlig incidens vid användandet av kalibratoren eller på grund av kalibratoren ska detta omgående rapporteras till Equalis och Läkemedelsverket.

e-post: info@equalis.se

tel: 018-490 31 00

Revision

Tidigare version 2023-05-02. Innevarande version: Bytt namn från analyscertifikat till bruksanvisning, lagt till att väl underhållna instrument ska användas samt att hållbarhet på reagens och buffert ska kontrolleras, ändrat hållbarhet vid rekonstitution från 2 till 6 timmar, ändrat trombocytantal från $<30 \cdot 10^9/L$ till $<20 \cdot 10^9/L$, samt ändrat namn på Equalis VD.