

A biztonság és teljesítmény összefoglalása

RVV

A biztonsági és teljesítményösszefoglaló (SSP) célja, hogy a nyilvánosság számára hozzáférhetővé tegye a készülék biztonságának és teljesítményének főbb szempontjairól szóló, naprakész összefoglalót.

Az SSP nem helyettesíti a használati utasítást, mint az eszköz biztonságos használatát biztosító fő dokumentumot, és nem célja diagnosztikai vagy terápiás javaslatok nyújtása a célzott felhasználók vagy betegek számára. Az alábbi információk a felhasználók/egészségügyi szakemberek számára készültek.

1. Az eszköz azonosítása és általános információk

1.1. Az eszköz kereskedelmi neve

RVV (REF 1071EU)

1.2. Gyártó

APIRO Diagnostics Kft.
2040 Budaörs, Liget utca 3/2,
Magyarország

1.3. Gyártó egyedi regisztrációs száma (SRN)

HU-MF-000043501

1.4. Alapvető UDI-DI

59998629921071EU_1VH

1.5. Európai orvostechnikai eszközök nómenklatúrája (EMDN)

W01030299 – Vérzéscsillapító reagensek – egyéb

1.6. Az eszköz kockázati osztálya

C osztály. 3j és 3k osztályozási szabályok

1.7. Az eszköz első CE-jelölésének éve az eszközt lefedő 2017/746/EU rendelet szerint

2025

1.8. Meghatalmazott képviselő

n/a

1.9. Bejelentett szervezet

3EC International a.s. (2265)

2. Rendeltetés és egyéb jelzések

2.1. Rendeltetés

Az RVV egy in vitro diagnosztikai célra szánt, azonnal használható reagens, amelynek rendeltetése a viszkoelasztometriás elemzés során a citrátos vérben található közvetlen FXa antagonisták kimutatása.

2.2. Javallatok és célcsoportok

A felnőtt betegek vérében feltételezett FXa-antagonisták jelenlétének kimutatására javallott.

2.3. Jelzés arra vonatkozóan, hogy az eszköz betegközeli tesztelésre és/vagy kísérő diagnosztikára szolgál-e

Az RVV-teszt nem alkalmas betegközeli tesztelésre.

Az RVV-teszt nem kísérő diagnosztikai eszköz.

2.4. Korlátozások és/vagy ellenjavallatok

Az RVV teszt nem alkalmazható nem frakcionált heparinnal kezelt betegeknél, mivel ez hamis pozitív eredményekhez vezethet a tesztben.

Az RVV teszt mechanizmusa nem specifikus a közvetlen FXa-antagonistákra. Más antikoagulánsok, például a heparinok vagy a trombin-antagonisták szintén meghosszabbíthatják a véralvadási időt, és hamis pozitív eredményeket okozhatnak az RVV-tesztben. A faktorhiányok meghosszabbíthatják a véralvadási időt, és hamis pozitív eredményeket okozhatnak.

3. Az eszköz leírása

3.1. Az eszköz leírása

Vizsgálati rendszer a teljes vérben történő véralvadás aktiválásának értékelésére, amely Russel vipera mérgével (a X-es véralvadási faktor aktivátora) indítható el. A pipettahegy tartalmaz reagenshordozót és kalcium-kloridot a citráttal kezelt vérminta újrakalciumozására. Laboratóriumi használatra szánt.

3.2. A komponensek leírása

A készülék értékesítési egysége 10 darab, egyenként lezárt, egyszer használatos tasakot tartalmaz, amelyek mindegyike egy pipettahegyet és reagenssel ellátott, Russell vipera mérgéből és kalcium-kloridból álló száraz kémiai reagenssel van ellátva. Minden tasak egy szárítóanyag-tasakot tartalmaz. Minden egyenként lezárt hegy egy elemzéshez használható, azaz a készülék értékesítési egysége 10 teszt elvégzésére alkalmas.

3.3. Az eszköz korábbi generációi vagy változatai

A jelenlegi eszközgeneráció az első, ezért nincsenek korábbi generációi.

3.4. Az eszköz együtt használni szánt kiegészítők leírása

Nincs szükség kiegészítőkre.

3.5. Az eszköz együtt használni kívánt egyéb eszközök és termékek leírása

Az eszköz neve	Eszköz REF	Eszköz típusa	Eszköz gyártója
ClotPro 6.0	111010	elemző	enicor GmbH
Cups & Pins	112010	tartályok	enicor GmbH
QC1	113101	pozitív kontroll	enicor GmbH
QC2	113102	negatív kontroll	enicor GmbH

4. Harmonizált szabványok és CS alkalmazása

A készülék fejlesztése és életciklusa során a következő harmonizált szabványokat alkalmazták:

EN ISO 13485:2016 + A11:2021 Orvostechnikai eszközök – Minőségirányítási rendszerek – Szabályozási célú követelmények

EN ISO 14971:2019 + A11:2021 Orvostechnikai eszközök – Kockázatkezelés alkalmazása orvostechnikai eszközökre

EN ISO 15223-1:2021 Orvostechnikai eszközök – A gyártó által megadandó információkhoz használandó szimbólumok – 1. rész: Általános követelmények

Az IVDR-ben meghatározott közös előírások eddig nem kerültek kidolgozásra az eszközre vonatkozóan.

5. Kockázatok és figyelmeztetések

5.1. Maradék kockázatok és nemkívánatos hatások

A készülék kockázatkezelési tevékenységei során a következő maradék kockázatokat azonosították:

- A termék nem rendeltetésszerű használata esetén a felhasználó helytelenül értelmezheti a vizsgálati eredményeket.
- Az eszköz kezelési hibái esetén a beteg véralvadása helytelenül tükröződhet.
- A lejárt termék használata esetén a beteg véralvadása helytelenül tükröződhet.
- Elfogadhatatlan szállítási és tárolási körülmények esetén a beteg véralvadása helytelenül tükröződhet.

Az eszköz forgalomba hozatalát követő tevékenységek során nem azonosítottak nemkívánatos mellékhatásokat.

5.2. Figyelmeztetések és óvintézkedések

FIGYELEM: A készülék rendeltetésétől eltérő használata a felhasználó által a teszt eredményeinek helytelen értelmezéséhez vezethet.

FIGYELEM: A helytelen tárolási körülmények befolyásolhatják a reagens stabilitását és hibás vizsgálati eredményekhez vezethetnek.

FIGYELEM: Ne használjon hibás tasakokból vagy szárítóanyagot nem tartalmazó tasakokból származó pipettahegyeket.

FIGYELEM: Egyszer használatos eszköz – ne használja újra.

FIGYELEM: Az eszköz használata során bekövetkezett bármely súlyos eseményt be kell jelenteni a gyártónak és annak a tagállamnak az illetékes hatóságának, amelyben a felhasználó és/vagy a beteg letelepedett.

FIGYELEM: A használati utasítás be nem tartása a készülék helytelen kezeléséhez vezethet, ami hibás vizsgálati eredményeket okozhat.

FIGYELEM: Az emberi vérmintákat óvatosan kell kezelni, a biológiai veszélyt jelentő anyagokra vonatkozó általános óvintézkedéseket betartva.

FIGYELEM: Az összes anyag kezelése során be kell tartani az általános óvintézkedéseket (pl. kesztyű viselése és a bőrnek a mintákkal és reagensekkel való érintkezésének minimalizálása).

MEGJEGYZÉS: A hulladékot a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa.

MEGJEGYZÉS: Anyagbiztonsági adatlap kérésre rendelkezésre áll.

FIGYELEM: Vénás vérmintát az ajánlott eljárásoknak megfelelően, 3,2% nátrium-citrátot tartalmazó vérvételi csővel vegyen. A mintákat a vérvétel után 3 órán belül kell elemezni. A vért szobahőmérsékleten tárolja. Mindig ügyeljen arra, hogy a vérvételi csövek a jelzett töltési mennyiségig legyenek megtöltve, hogy elkerülje a túlzott citrátszintet.

FIGYELEM: Ne használja a lejárt terméket. A lejárt termék használata hibás vizsgálati eredményekhez vezethet.

5.3. Egyéb releváns biztonsági szempontok, beleértve a helyszíni biztonsági korrekciós intézkedések (FSCA, beleértve az FSN-t) összefoglalását

A készülékre vonatkozóan eddig nem adtak ki FSCA-t vagy FSN-t.

6. A teljesítményértékelés és a forgalomba hozatal utáni teljesítmény-nyomon követés (PMPF) összefoglalása

6.1. Az eszköz tudományos érvényességének összefoglalása

Az RVV teszt egy funkcionális, teljes vér alapú teszt, amelyet viszkoelasztometriás analizátorokon kell alkalmazni, és amely a Russell vipera mérget használja a X-koagulációs faktor közvetlen aktiválására, mint a teljes vérben a trombin képződés kiváltójára.

A viszkoelasztometria (Volod 2022) lehetővé teszi a teljes vérben a teljes vérképződés kimutatását, és így kimutatja a véralvadás megkezdődését (a véralvadási idő, CT alapján), a vérrög szilárdságát (a maximális vérrög szilárdság, MCF, vagy kapcsolódó paraméterek, például az A20, az amplitúdó 20 perccel a CT után) és a vérrög stabilitását vagy a fibrinolízist (a maximális lízis, ML alapján).

Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Neal MD, Al-Fadhl MD, Patel SS, Wiarda G, Al-Fadhl HD, McCoy ML, Thomas AV, Thomas SG, Gillespie L, Khan RZ, Zamlut M, Kamphues P, Fries D, Walsh MM. Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices. J Clin Med. 2022. február 7.; 11(3):860.

A közvetlen FXa-gátlók (apixaban, rivaroxaban és edoxaban) olyan véralvadásgátlók, amelyek szelektíven és reverzibilisen gátolják az aktivált Xa-faktort, a véralvadási kaskád közös útjának kulcsfontosságú enzimét.

Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI. Orális közvetlen Xa-faktor gátlók. Circ Res. 2012. szeptember 28.; 111(8):1069-78.

Az RVV tesztben a trombin képződését a X és V véralvadási faktorok közvetítik. A Russell-vipera mérget kívül a reagens citrátos vérminta újrakalciumozására kalcium-kloridot is tartalmaz.

A Russell vipera mérget és a kalcium-klorid kombinációjának használatát a közvetlen FXa antagonisták vizsgálatára Exner és munkatársai javasolták 2013-ban (Exner 2013), majd Douxflis és munkatársai is validálták.

Exner T, Ellwood L, Rubie J, Baranciewicz A. Új orális antikoagulánsok vizsgálata LA-rezisztens Russell vipera mérget reagenssel. In vitro tanulmány. Thromb Haemost. 2013 április; 109(4):762-5.

Douxflis J, Chatelain B, Hjemdahl P, Devalet B, Sennesael AL, Wallemacq P, Rönquist-Nii Y, Pohanka A, Dogné JM, Mullier F. A Russell vipera mérget időteszt gyors becslést ad az orális antikoaguláció intenzitásáról? Kohort tanulmány. Thromb Res. 2015 május; 135(5):852-60.

IVD-tesztként RVV-teszt néven vezették be (Oberladstätter 2021).

Oberladstätter D, Voelckel W, Schlimp C, Zipperle J, Ziegler B, Grottke O, Schöchl H. Prospektív megfigyeléses tanulmány a klinikailag releváns plazma közvetlen orális antikoaguláns szintjének gyors kimutatásáról akut traumás sérülés után. Anaesthesia. 2021 március; 76(3):373-380.

A közvetlen FXa-antagonisták kimutatására vonatkozó érzékenységet és specifitását egy nagy, független klinikai vizsgálatban igazolták (Oberladstätter 2021).

Ha a mintában nincs antikoaguláns, a trombin képződés gyorsan megkezdődik, ezért az RVV teszt véralvadási ideje (CT) rövid. A közvetlen FXa-antagonisták gátolják a Russell-vipera mérgeiben képződő Xa-faktort (FXa). Ezért közvetlen FXa-antagonisták jelenlétében a CT meghosszabbodik, ami lehetővé teszi az FXa-antagonisták kimutatását.

Hatásmódja miatt a Russell-vipera mérgeivel kiváltott viszkoelasztometria érzékeny a FXa-antagonistákra, de meghosszabbodik a frakcionálatlan heparin, a dabigatran és más antikoagulánsok hatására is (Groene 2021). Gyors, teljes vér alapú vizsgálatként ezért nem specifikus a közvetlen FXa-antagonisták hatására.

Groene P, Wagner D, Kammerer T, Kellert L, Giebl A, Massberg S, Schäfer ST. Viscoelastometry for detecting oral anticoagulants. Thromb J. 2021 Mar 16;19(1):18.

Az RVV vizsgálat egy gyors teljes vér vizsgálat a közvetlen FXa-antagonisták kimutatására. Más módszerek, mint például a tömegspektrometria vagy az anti-Xa-elemzés vérlemezkeszegény plazmában, specifikusabbak és pontosabbak lehetnek, azonban nem minden központban állnak rendelkezésre rutin körülmények között, és gyakran időigényesek.

6.2. Az egyenértékű eszköz teljesítményadatainak összefoglalása

Oberladstätter et al (Oberladstätter 2021) egy klinikai vizsgálatban, amelyben az RVV-test-et (Enicor) alkalmazták, 80%-os érzékenységet és 88%-os specifitást jelentettek az apixaban kimutatására, 90%-os érzékenységet és 100%-os specifitást a rivaroxabanra, valamint 100%-os érzékenységet és 100%-os specifitást az edoxabanra.

Groene et al (Groene 2021) az RVV-teszt esetében 63 másodperces medián véralvadási időt jelentett egészséges kontrolloknál (n=10) és 207 másodperces mediánt FXa antagonistákkal kezelt betegeknél (n=30) (p<0,0001).

6.3. A CE-jelölés előtt a készülékkel végzett vizsgálatok teljesítményadatainak összefoglalása

Egy precíziós vizsgálatban 200 ng apixaban/ml hozzáadásával és anélkül citrátos vért teszteltek 3 futtatásban, három analizátoron, három művelettel és 3 RVV-tesztelési tétellel (54 meghatározás mintánként). A CT eredményeként kapott átlag, szórás (SD) és variációs koefficiens (CV) a következő volt:

	átlag	SD	CV
citrátos vér (CB)	59,6	8,5	14,2
citrátos vér (CB) + Apixaban 200 ng/mL	272,2	31,2	11,5

Az RVV teszt érzékenységének és specifitásának értékelése érdekében klinikai vizsgálatot végeztek, amelyben 58 apixabannal kezelt beteg, 29 rivaroxabannal kezelt beteg és 15 edoxabannal kezelt beteg vett részt. A vizsgálatban 122 fős kontrollcsoport (egészséges egyének) is részt vett. A gyógyszerkoncentrációkat tömegspektrometriával határozták meg, mint referencia módszerrel.

Az RVV teszt érzékenysége, specifitása, pozitív prediktív értéke, negatív prediktív értéke, pozitív és negatív valószínűségi aránya a közvetlen FXa-antagonisták 50 ng/ml koncentrációban történő kimutatására, az RVV CT-értékre előre meghatározott 105 másodperces küszöbérték alkalmazásával (Heubner 2022 alapján):

Összesen N	224
Érzékenység	100
Specifitás	94,2
Pozitív prediktív érték (PPV)	91,6
Negatív prediktív érték (NPV)	100
Pozitív valószínűségi arány (LR+)	17,13
Negatív valószínűségi arány (LR-)	0

Heubner L, Mirus M, Vicent O, Güldner A, Tiebel O, Beyer-Westendorf J, Fries D, Spieth PM. Point of care coagulation management in anesthesia and critical care. *Minerva Anesthesiol.* 2022 július-augusztus; 88(7-8):615-628

Az 50 ng/ml küszöbértéket a szakirodalom alapján határozták meg, amely szerint „50 ng/ml alatti DOAC-szint minimális, klinikailag jelentéktelen antikoaguláns hatással rendelkezik” (Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperatív kezelés közvetlen orális antikoagulánsokat szedő betegeknél: áttekintés. *JAMA.* 2024. szeptember 10.; 332(10):825-834).

Az RVV teszt véralvadási idejének (CT) referencia tartományát egy klinikai vizsgálatban határozták meg, amelyben 122 egészséges, 18,9–79,2 éves személy vett részt, 51,6% nő és 48,4% férfi, a 95% központi intervallum kiszámításával. Az eredményül kapott referencia tartomány 47–89 másodperc.

6.4. Más forrásokból származó teljesítményadatok összefoglalása

Más forrásokból származó teljesítményadatok nem állnak rendelkezésre.

6.5. A teljesítmény és a biztonság átfogó összefoglalása

A teljesítményértékelést, beleértve a tudományos érvényességet, az analitikai teljesítményt és a klinikai teljesítményt vizsgáló tanulmányokat, az (EU) 2017/746 rendelet (IVDR) XIII. mellékletének követelményeivel összhangban végezték. Az értékelés megerősíti, hogy az eszköz megfelel az IVDR I. mellékletében meghatározott alkalmazandó GSPR-nek.

Az eszköz bizonyítja:

- tudományos érvényességet a tervezett analit és klinikai állapot tekintetében, amelyet releváns tudományos szakirodalom és bevett klinikai gyakorlat támaszt alá;
- Analitikai teljesítmény, beleértve a pontosságot, a specifitást, az érzékenységet, a linearitást és a robusztusságot, amelyeket strukturált és statisztikailag megalapozott vizsgálatokkal validáltak;
- klinikai teljesítményt, amelyet klinikai vizsgálatok igazolnak, amelyek erős egyezést mutatnak a standard referencia módszerekkel, és bizonyítják a kapcsolódó termékek klinikai hasznosságát a tervezett kontextusban.

Ezenkívül minden ismert és előre látható kockázatot szisztematikusan értékelték és kezeltek kockázatkezelési és teljesítményértékelési folyamatok révén. A fennmaradó kockázatokat a legkorszerűbb technika szerint elfogadható szintre csökkentették, és megfelelő kockázatkezelési intézkedéseket hoztak, amelyeket hatékonyan közöltek a felhasználóval.

6.6. Folyamatban lévő vagy tervezett forgalomba hozatal utáni teljesítmény-nyomon követés

A forgalomba hozatal utáni teljesítmény-nyomon követést évente tervezik elvégezni.

7. A hozzárendelt értékek metrológiai nyomonkövethetősége

7.1. A mérési egység magyarázata

A viszkoelasztometria egy funkcionális módszer, amely folyamatosan méri a teljes vér koagulációját azáltal, hogy a koagulációs folyamat során meghatározza a vérrög rugalmasságát (mechanikai minőségét) (Volod 2022). Történelmi okokból a vérrög keménységét milliméterben (mm) fejezik ki. A véralvadási idő a vizsgálat kezdetétől a 2 mm-es amplitúdó észleléséig eltelt idő. Ez másodpercben van kifejezve. A vérrög szilárdságát a CT után 5 perccel mért amplitúdó (A5), a CT után 10 perccel mért amplitúdó (A10), a CT után 20 perccel mért amplitúdó (A20) és a maximális vérrög szilárdság (MCF) alapján számszerűsítik. A vérrög stabilitását vagy fibrinolízist a maximális lízis paraméter (százalékban) alapján számszerűsítik.

Volod O, Bunch CM, Zackariya N, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Neal MD, Al-Fadhl MD, Patel SS, Wiarda G, Al-Fadhl HD, McCoy ML, Thomas AV, Thomas SG, Gillespie L, Khan RZ, Zamlut M, Kamphues P, Fries D, Walsh MM. Viscoelastic Hemostatic Assays: A Primer on Legacy and New Generation Devices. J Clin Med. 2022. február 7.; 11(3):860.

7.2. A gyártó által az eszköz kalibrálásához használt alkalmazott referenciaanyagok és/vagy magasabb rendű referencia mérési eljárások azonosítása

A viszkoelasztometriára, mint funkcionális teljes vér módszerre, nem létezik nemzetközi referenciaanyag vagy SI-egység. A klinikai vizsgálatban az apixaban, rivaroxaban és edoxaban koncentrációkat tömegspektrometriával határozták meg a Shimadzu LCMS-8060 analizátoron (Shimadzu, Kyoto, Japán).

8. Javasolt profil és képzés a felhasználók számára

A készülék használata a következő személyek számára javasolt:

- képzett egészségügyi szakemberek
- képzett laboratóriumi szakemberek

A felhasználókat képzett személyzet, pl. a helyi forgalmazó területi képviselői képzik ki a szokásos stratégiák alkalmazásával. A képzés a használati utasítás, valamint a felhasználó tulajdonában lévő viszkoelasztometriás eszköz és annak dokumentációja alapján történik.

9. Revíziós előzmények

SSP módosítási szám	Kibocsátás dátuma	A módosítás leírása	A bejelentett szervezet által hitelesített módosítás
1	2025-12-15	Eredeti változat	☒ igen – jóváhagyás nyelve: angol ☐ nem