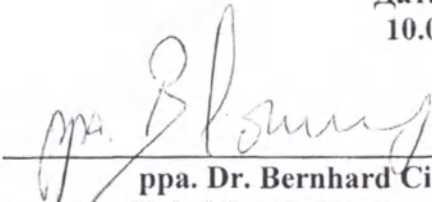


КОПИЯ

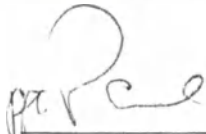
«УТВЕРЖДЕНО»/Approved

B·R·A·H·M·S GmbH (Б·Р·А·М·С ГмбХ),
Neuendorfstr. 25 16761 Hennigsdorf,
Germany
Нойендорфштрассе 25
(16761 Хеннигсдорф, Германия)

Дата/Data:
10.03.2020



ппа. Dr. Bernhard Ciommer
Director Global RA & QA Compliance



ппа. Dr. Jörg Paul
Senior Director Global Marketing &
Medical Affairs

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Instructions of use

Набор реагентов B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR для автоматического
иммунофлуоресцентного количественного определения sFlt-1 (Растворимая fms-
подобная тирозинкиназа-1) в сыворотке человека и ЭДТА-плазме

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR reagent kit is an automatic immunofluorescence assay for
the quantitative determination of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) in human serum
and EDTA plasma

Производства/ Manufacturer

B·R·A·H·M·S GmbH (Б·Р·А·М·С ГмбХ)
Neuendorfstr. 25, 16761 Hennigsdorf, Germany, Германия

2020



B.R.A.H.M.S.
sFlt-1
KRYPTOR



Инструкция по применению

B.R.A.H.M.S sFlt-1 KRYPTOR

IVD только для профессионального применения	B.R.A.H.M.S является зарегистрированной торговой маркой B.R.A.H.M.S GmbH. Lumi4®-Tb является зарегистрированной торговой маркой Lumiphore, Inc., лицензия на использование которой выдана компании B.R.A.H.M.S.
TRACE™	Другие наименования продуктов в данном документе используются в целях идентификации; они могут являться торговыми марками и (или) зарегистрированными торговыми марками соответствующих компаний.
	Производство и (или) использование данной продукции регулируется одним или несколькими из следующих патентов: AU2003265294, AU2009202176, CA2496253, EP1575416, EP2172220, EP2305301, EP2308507, HK1142535, HK1085368, HK1156521, HK1156233, IL166393, IN218/CHENP/2005, MXPA05000832
Дата	
20.02.2020	Первый выпуск

Область применения / Назначение

Набор реагентов B.R.A.H.M.S sFlt-1 KRYPTOR предназначен для автоматического иммунофлуоресцентного количественного определения концентрации sFlt-1 (Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) в сыворотке человека и ЭДТА-плазме на анализаторах серии B.R.A.H.M.S KRYPTOR.

Противопоказания

нет

Побочные эффекты

нет

Устройства

B.R.A.H.M.S sFlt-1 KRYPTOR может использоваться с:

- ☐ B.R.A.H.M.S KRYPTOR
- ☐ B.R.A.H.M.S KRYPTOR compact

☒ B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

☒ B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD

Доступность оборудования для приобретения зависит от статуса его регистрации в конкретной стране.

Введение

Тест B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR предназначен для использования в сочетании с тестом B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR, а также дополнительными клиническими и диагностическими данными в качестве вспомогательного инструмента для диагностики преэклампсии и (или) краткосрочного прогнозирования преэклампсии у беременных женщин с подозрением на преэклампсию.

Преэклампсия, возникающая в качестве осложнения примерно в 2-8 % случаев всех беременностей, является основной причиной перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Первые клинические симптомы преэклампсии, такие как проявление гипертензии и протеинурии, наблюдаются через 20 недель беременности. Клинически преэклампсия может проявляться как в лёгкой, так и в тяжёлой форме, ведущей к преждевременным родам на сроке до 34 недель беременности. Тяжёлая форма преэклампсии, или HELLP-синдром (гемолиз, увеличение активности ферментов печени, уменьшенное число тромбоцитов), встречается приблизительно у 20 % женщин с преэклампсией.[1] [2]

Хотя причина возникновения преэклампсии остаётся невыясненной, известно, что синдром может быть вызван дисбалансом плацентарных факторов, который приводит к эндотелиальной дисфункции. Антиангиогенный фактор sFit-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа) выступает в качестве сильного антагониста таких проангиогенных факторов, как плацентарный фактор роста (ПлФР), посредством присоединения к домену рецепторного связывания и нарушения взаимодействия с эндотелиальными рецепторами, что в результате становится причиной эндотелиальной дисфункции. [3]

Уровень ПлФР постепенно увеличивается во время первого и второго триместра беременности и понижается к концу беременности. У женщин с клинической преэклампсией уровень sFit-1 значительно превосходит норму, а концентрация свободного ПлФР в крови существенно снижена. Значительно пониженный уровень свободного ПлФР наблюдается у беременных женщин, у которых впоследствии развивается преэклампсия.[4] [5]

Измерение уровней sFit-1 и ПлФР в сыворотке матери, начиная с середины беременности, может повысить эффективность диагностики, предполагаемой преэклампсии, в рамках которой оцениваются также клинические симптомы, протеинурия и проводится доплерометрия маточной артерии. Соотношение уровней sFit-1/ПлФР является показателем при диагностике преэклампсии, посредством которого проводится различие между случаями осложнённой преэклампсией беременности и остальными формами гипертонических расстройств, связанных с беременностью. Кроме того, соотношение sFit-1/ПлФР может служить ценным инструментом прогнозирования дальнейшего неблагоприятного развития плода и течения беременности у женщин с диагностированной преэклампсией.[6][7][8][9]

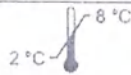
Содержание

Комплект

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR

CONT

REF 845.075



срок годности - см.
этикетку

Название	Количество	Качество	Описание
КОНЪЮГАТ с К	 1	готово к использованию	Конъюгированное с Lumi4®-Tb моноклональное

B·R·A·H·M·S GmbH

B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR

Инструкция по применению (Версия R01ru)

Стр. 2 из 17

			антитело к 1 анти-sFit-1, буферный раствор, бычий альбумин, бычьи иммуноглобулины, иммуноглобулины мыши, декстран, катон
КОНЪЮГАТ с XL	VIAL 1	готово к использованию	Конъюгированное с Суанin5.5 моноклональное антитело к 1 анти-sFit-1, буферный раствор, бычий альбумин, бычьи иммуноглобулины, иммуноглобулины мыши, декстран, катон
Карта со штрих-кодом	1	готово к использованию	см. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD инструкции по использованию. Карта со штрих-кодом содержит всю необходимую информацию для регистрации новой партии реактива.

Аксессуары

Не входит в комплект

Название	REF
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL	84591
B·R·A·H·M·S sFit1- KRYPTOR QC	84592

Прочие принадлежности

Не входит в комплект

Расходные материалы B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

Название	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

Расходные материалы B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD	
Название	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89991
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89992
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89993
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89994
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89995
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89996

Меры предосторожности	
	Соблюдать указания, приведённые в инструкции по использованию B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD и в данном документе.
	– Не использовать после даты истечения срока годности (указана на этикетке). – Не смешивать реагенты из различных наборов. – Не разделять компоненты одного комплекта. – Не допускать загрязнения реагентов микробами.
	Исходные материалы человеческого или животного происхождения, содержащиеся в реактивах, были протестированы и (или), насколько возможно, обработаны с использованием процедур вирусной инаktivации. Однако, ввиду того, что невозможно гарантировать отсутствие в таких продуктах вирусных инфекций, со всеми исходными материалами человеческого или животного происхождения следует обращаться как с потенциально инфекционными.
 	Соблюдать общепризнанные меры предосторожности и лабораторные правила при работе с реагентами и образцами. – Не пипетировать ртом. – Вымыть руки после работы.
 	– Во время работы надевать спецодежду, защитные перчатки и очки.

	— Запрещается питьё, приём пищи и курение в помещениях, где работают с реагентами или пробами.
	— Удалить разлитый материал промокательной бумагой. — Все материалы, использованные для очистки, подлежат утилизации как инфекционные лабораторные отходы. — Не допускать попадания в канализацию, водоёмы и почву.
	— Использованные плашки с реагентами и наборы реагентов утилизировать как потенциально инфицированные лабораторные отходы согласно местным нормативам. — Пустые контейнеры направить в местные пункты переработки.

Принцип

Принцип измерения в B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD основан на иммунофлуоресценции, а в частности технологии TRACE™ (усиленное излучение криптоата с временным разрешением), при которой с временной задержкой измеряется сигнал от иммунного комплекса. В основе технологии TRACE™ лежит безызлучательная передача энергии от донора (криптоата) к акцептору (XL).

Пространственная близость донора (криптоата) и акцептора XL, находящихся в составе единого иммунного комплекса, и перекрывание спектра излучения донора и спектра поглощения акцептора, с одной стороны, усиливают флуоресцентный сигнал криптоата, а с другой, увеличивают продолжительность сигнала акцептора, что позволяет измерить флуоресценцию с временной задержкой.

В реакции участвуют два моноклональных антитела, которые распознают антиген sFlt1 в образце. Одно моноклональное антитело мечено криптоатом, а второе антитело мечено XL. Конъюгат криптоата, XL-конъюгат и образец пациента пипетируются в реакционную лунку. Два антитела связывают антиген sFlt1, присутствующий в образце пациента, и реакционная лунка возбуждается азотным лазером при длине волны 337 нм.

Точное измерение концентрации аналита: При возбуждении образца азотным лазером при длине волны 337 нм донор (криптоат) излучает продолжительный сигнал в миллисекундном диапазоне при длине волны 620 нм, тогда как акцептор (XL) генерирует короткий сигнал в наносекундном диапазоне при длине волны 707 нм. При объединении обоих компонентов в одном иммунном комплексе происходит усиление и увеличение продолжительности сигнала акцептора при длине волны 707 нм, так что он может быть измерен в течение микросекунд. Этот продолжительный сигнал пропорционален концентрации измеряемого аналита.

Надежное предотвращение интерференции: Неспецифичные сигналы, например сигналы от короткоживущего и несвязанного акцептора XL, а также умеренно специфичные мешающие сигналы, зависящие от естественной флуоресценции пробы, исключаются за счет временной задержки при измерении флуоресценции. Сигнал, генерируемый криптоатом при длине волны 620 нм, служит внутренним стандартом и измеряется одновременно с долгоживущим сигналом акцептора при длине волны 707 нм, который является специфичным. Мешающие факторы, например, обусловленные мутностью сыворотки, автоматически корректируются путем расчета соотношения интенсивностей при данных длинах волн, выполняемого прибором.

Инструкции	
Объём образца:	8 мкл
Период инкубации:	9 мин
Результаты приведены в:	пг/мл
Переводной коэффициент:	не применяется
Диапазон прямых измерений	29...90 000 пг/мл
Диапазон измерений при автоматическом разведении:	не применяется
Тип образца	сыворотка, ЭДТА-плазма
Стабильность набора в анализаторе:	29 дней
Калибратор:	2 пункта
Стабильность калибровки:	15 дней
Принцип анализа:	сэндвич-типа



- Если анализ проводится в течение 72 часов после забора крови, образцы следует хранить при температуре 2...8 °С. В противном случае образцы необходимо разделить и хранить в замороженном состоянии (-20 °С).
- Не использовать цитратную плазму и плазму с гепарином
- Для образцов плазмы можно использовать пробирки K2 и K3 EDTA.
- Поместить образец в пробирку, пригодную для использования в B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD (диаметром 11–17 мм). Это может быть первичная пробирка.
- Пробирка для образца должна быть минимального объёма, зависящего от её диаметра. Для пробирки диаметром 13 мм требуются дополнительные 150 мкл образца.
- Предполагается, что концентрация sFlt-1 в образце пациента будет находиться в диапазоне прямых измерений. Образцы не подлежат разведению.
- Иктерические, гемолитические и гиперлипемические, а также замутнённые или содержащие фибрин образцы могут дать неточные результаты. Приборы B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD сигнализируют о таких образцах.

Условия предварительной обработки образцов

- Можно использовать сыворотку и EDTA плазму (K2 или K3)
- Когда коагуляция цельной крови завершена (через 30 минут при комнатной температуре), образец должен быть центрифугирован в течение не менее 10 минут с минимальной скоростью 1500 г.
- Образец следует поместить в холодильник (2-8 °С) не позднее чем через 2 часа после центрифугирования (через 3 часа после взятия крови) и можно хранить до 72 часов. Если тестирование не проводится в течение 72 часов, сыворотку необходимо заморозить при -20 °С.
- Повторные этапы замораживания / оттаивания не рекомендуются

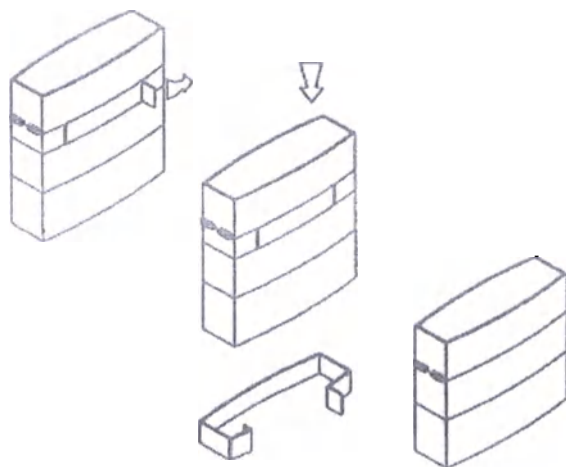
Порядок работы и обслуживания B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD приведён в руководстве по эксплуатации.

После вскрытия упаковку с реактивом можно хранить в B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD в специально отведённом месте. Каждый реактив имеет индивидуальный идентификатор (штрих-код), максимальный срок использования контролируется устройством.

Порядок подготовки реактива

- Удалить с упаковки реактива защитную ленту.
- С силой нажать на крышку (см. рисунок ниже).

Полностью снять алюминиевую фольгу.



Открытие набора

Примечание: Обращаться с реактивом следует осторожно, чтобы не допустить образования пены или пузырей. Пена и пузыри могут повлиять на правильность распознавания и (или) дозирования реактивов. Чтобы исключить присутствие пены и пузырей, перед использованием рекомендуется оставить набор на 5... 10 мин в B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Создавать калибровочную кривую для B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD не требуется.

Требуемая информация записывается в память устройства после считывания штрих-кода с карты реактива. Калибровку следует проводить для каждой новой партии реактивов и затем регулярно повторять. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD автоматически сигнализирует о необходимости калибровки. На экран может выводиться как сохранённая в памяти так и новая калибровочная кривая.

Выполняются следующие шаги:

- Конъюгаты и образец помещаются на реакционную пластину, исходящий сигнал периодически измеряется.
- После измерения флуоресцентного сигнала данные, полученные от программы, сравниваются с хранимой в памяти калибровочной кривой.

Калибровка	CAL
- Восстановить содержимое каждого пузырька объемом дистиллированной воды (рекомендуемая проводимость – менее 50 мкСм/см), указанным на этикетке пузырька. - Оставить на 15 мин до полного растворения лиофилизата. - После восстановления осторожно смешать. - Калибровку следует производить для каждой новой партии реагентов. Затем она автоматически повторяется через регулярные промежутки времени устройством B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD для корректировки калибровочной кривой. - Калибровка автоматически выполняется анализатором - Аликвота калибратора на 8 мкл пипетируется автоматически анализатором - Использовать калибратор (калибраторы) только один раз. - Нельзя оставлять калибратор (калибраторы) при комнатной температуре или на диске устройства более чем на 5 часов. - Штрих-код следует считывать для каждой новой партии калибраторов. - Подробную информацию см. в B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD руководстве по применению.	

Процедура контроля	CONTROL
- Рекомендуется проводить контроль один раз в день, а также после каждой калибровки. - Контрольная пробирка обрабатывается, как пробирка с образцом. - Восстановить содержимое каждого пузырька объемом дистиллированной воды, указанным на этикетке пузырька (рекомендуемая проводимость – менее 50 мкСм/см). - Оставить на 15 мин до полного растворения лиофилизата. - После восстановления осторожно смешать. - После восстановления хранить флакон не более 5 часов при 18...25 °C или 24 часов при 2...8 °C. - Рекомендуется разделить содержимое восстановленного флакона на кратные доли (аликвота объемом 175 мкл рекомендуется для измерения 2 повторов контроля), которые можно хранить в замороженном виде при температуре -20 °C не более 1 месяц. - Немедленно использовать одну из пробирок для измерения. - После оттаивания доли препарат необходимо осторожно перемешать и немедленно использовать для измерения. - После оттаивания контрольную долю нельзя снова замораживать. - Этикетками со штрих-кодом обозначаются контрольные компоненты, используемые в B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD. - Следует считывать штрих-код для каждой новой партии контрольного набора. - Подробную информацию см. в руководстве по эксплуатации B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.	

Контроль качества
Правила лабораторной практики требуют регулярного измерения контрольных образцов для обеспечения качества получаемых результатов. Данные образцы должны обрабатываться точно так же, как и образцы пациентов, при этом рекомендуется оценивать результаты с использованием статистических методов. При необходимости анализаторы серии B·R·A·H·M·S KRYPTOR могут автоматически проверять качество исследований через определенные интервалы, путем статистического

анализа на основе графиков Леви Дженнинга.

Необходимо выполнять национальные нормативы по обеспечению качества количественных тестов в медицинской лаборатории (текущая версия). Например, точность и правильность теста следует контролировать с помощью внутренних лабораторных и (или) специально закупаемых контрольных материалов. При получении недостоверных контрольных значений действуйте в соответствии со стандартными инструкциями по лабораторной диагностике, чтобы определить причину и принять меры по устранению.

Нормированный диапазон

А) Ожидаемые значения

Были измерены уровни sFlt-1 и ПЛФР, а также рассчитано соотношение уровней sFlt-1/ПЛФР в 347 образцах ЭДТА-плазмы, полученных у женщин с одноплодной беременностью с нормальным исходом. [10]

sFlt-1 KRYPTOR (пг/мл)

Внутри- тробный возраст пло- да (полных недель)	n	5-й процен- тиль (пг/мл)	Медиана (пг/мл)	95-й про- центиль (пг/мл)
14-19	21	764	1 515	2 545
20-24	60	626	1 319	4 443
25-28	66	612	1 231	3 958
29-33	44	697	1 395	3 722
34-36	39	1023	2 971	8 492
37-роды	117	961	3 079	7 524

PIGF plus KRYPTOR (пг/мл)

Внутри- тробный возраст пло- да (полных недель)	n	5-й процен- тиль (пг/мл)	Медиана (пг/мл)	95-й про- центиль (пг/мл)
14-19	21	43	101	348
20-24	60	183	391	868
25-28	66	145	459	1 000
29-33	44	71	507	1 157
34-36	39	41	170	752
37-роды	117	37	131	750

Соотношение sFlt-1/ПлФР

Внутри- тробный возраст пло- да (полных недель)	n	5-й процен- тиль	Медиана	95-й про- центиль
14-19	21	5	14	26
20-24	60	1	4	17
25-28	66	1	3	9
29-33	44	1	3	35
34-36	39	2	17	158
37-роды	117	2	29	131

Примечание: Рекомендуется для каждой лаборатории создать собственные эталонные диапазоны на основе репрезентативных групп пациентов и (или) проверить правильность параметров предлагаемого производителем тестового набора. Указанные значения получены на основе сыворотки и являются ориентировочными.

В) Клиническая чувствительность и специфичность

Проведено внешнее исследование с параллельным использованием тестов B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR и B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR для расчёта чувствительности и специфичности, свойственных для данной категории пациентов. Были проанализированы образцы, полученные у 109 беременных женщин с нормальным исходом беременности и у 20 с преэклампсией. Для соотношения sFlt-1/ПлФР применена отсечка [10] с показателем 85. На уровне данной отсечки чувствительность составила 95 %, а специфичность – 84 %.

Все беременности были одноплодными. Преэклампсия была определена, как новое проявление гипертензии и протеинурии после первых 20 недель беременности. Преэклампсия считалась ранней при наличии клинических признаков до 34-й недели беременности.

С) Сравнение методов

В ходе сравнения B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR (y) с предлагаемым торговыми организациями набором для автоматизированного определения sFlt-1 (x) при использовании клинических образцов были получены следующие данные (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 150

Регрессия Пассинг-Баблок

$y = 0,93x - 267$

$r = 0,996$

Концентрация в образцах составляла от 686 до 43 598 пг/мл.

Эффективность анализа

Предел обнаружения

Предел обнаружения (LOD) и предел холостой пробы (LOB) рассчитаны в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP17-A2 (Протоколы для оценки пределов обнаружения и пределов количественного определения)

Предел холостой пробы составляет 16,7 пг/мл. Предел обнаружения составляет 22 пг/мл.

Чувствительность

Функциональная чувствительность анализа (FAS), рассчитанная путём определения точности в рамках нескольких исследований с коэффициентом вариации 20 % в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP05-A2 (Оценка точности методов количественного измерения), составляет 29 пг/мл.

Предел количественного определения (LOQ) – это наименьшая измеренная концентрация с суммарной ошибкой 40 % (погрешность и систематическая ошибка оценки). Предел обнаружения, рассчитанный в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP17-A (Протокол для оценки предела обнаружения и предела количественного определения), составляет 34 пг/мл.

Специфичность

Антитела, используемые в данном анализе, позволяют провести специфическое измерение уровня sFlt-1.

Перекрёстная реактивность рассчитана в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP7-A2 (Тестирование интерференции в клинической химии). При добавлении в сыворотку с уровнем sFlt-1 1586 пг/мл или 10248 пг/мл приведённых ниже материалов в указанной концентрации наблюдалась перекрёстная реактивность:

Тестируемый материал	Тестируемая концентрация	Наблюдаемая перекрёстная реактивность
ПлФР-1	10 000 пг/мл	Перекрёстная реактивность отсутствует
ПлФР-2	10 000 пг/мл	Перекрёстная реактивность отсутствует
ПлФР-3	10 000 пг/мл	Перекрёстная реактивность отсутствует
ФРЭС-А	10 000 пг/мл	Перекрёстная реактивность отсутствует
ФРЭС-В	10 000 пг/мл	Перекрёстная реактивность отсутствует
Гетеродимер ФРЭС/ ПлФР	10 000 пг/мл	Перекрёстная реактивность отсутствует

Тестирование интерференции выполнено в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP7-A2 (Тестирование интерференции в клинической химии). При добавлении в сыворотку с уровнем sFlt-1 1586 пг/мл или 10248 пг/мл приведённых ниже материалов в указанной концентрации интерференции не наблюдалось.

Тестируемый материал	Тестируемая концентрация
Ацетаминофен	200 мг/л
Ацетилсалициловая кислота	652 мг/л
L-аскорбиновая кислота	30 мг/л
Кофеин	59 мг/л
Кальций	200 мг/л
Этанол	5 % (в объёмном отношении)

Фолиевая кислота	18 мкг/л
Гентамицин	10 мг/л
Гепарин	3000 U/л
Ибупрофен	500 мг/л
А-метилдопа	15 мг/л
Метопролол	5 мг/л
Железо	150 мкг/дл
Дигидралазин	0,2 г/л
<u>Правильность/линейность</u> Линейность рассчитана в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP6-A (Оценка линейности процедур количественного измерения), при разведении с рекомбинантным sFlt-1 линейность теста наблюдалась от предела количественного определения до 90 000 пг/мл. Образцы пациентов не подлежат разведению.	
<u>Правильность/хук эффект высоких концентраций</u> Для концентраций до 400 000 пг/мл "хук-эффект" отсутствует	

Погрешность / Воспроизводимость для коэф. вариации в рамках одного исследования	
Эти результаты были получены с использованием образцов, содержащих различные концентрации веществ, в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP5-A2 (Оценка точности методов количественного измерения).	
Диапазон концентраций (пг/мл)	КВ % в рамках одного анализа
599	1.0 %
2 696	0.8 %
31 173	0.8 %
50 452	0.9 %

Погрешность / Воспроизводимость для коэф. вариации в рамках нескольких исследований	
Эти результаты были получены с использованием образцов, содержащих различные концентрации веществ, в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP5-A2 (Оценка точности методов количественного измерения).	
Диапазон концентраций (пг/мл)	КВ % в серии анализов
1 559	4.2 %
3 055	3.7 %
31 173	3.0 %
53 462	3.9 %

Интерференция

Данные получены в соответствии с методическими рекомендациями CLSI EP7-A2 (Тестирование интерференции в клинической химии). При добавлении в сыворотку с уровнем sFlt-1 1586 пг/мл или 10248 пг/мл приведённых ниже материалов в указанной концентрации интерференции не наблюдалось.

Фактор	Описание
Свободный неконъюгированный билирубин	Заметный эффект отсутствует до 250 мг/л
Гемоглобин	Заметный эффект отсутствует до 5 г/л
Альбумин сыворотки человека	Заметный эффект отсутствует до 60 г/л
Триглицериды	Заметный эффект отсутствует до 30 г/л

Стандартизация

Международный эталонный препарат sFlt-1 отсутствует. Поэтому калибровка теста осуществлялась с использованием эталонного рекомбинантного sFlt-1, который является наиболее точным доступным стандартом. Разведённые образцы данного препарата были исследованы с использованием регрессионного анализа и сравнены с теоретическими ожидаемыми результатами. Контроль качества при изготовлении новых калибраторов гарантирует воспроизводимость и стабильность калибровки в течение долгого времени (обеспечивается внутренней процедурой).

Условия хранения

Хранение (стабильность)

Испытания на стабильность продукции проводятся в соответствии с требованиями EN 23640:2002 (Испытания на стабильность реагентов для диагностики in vitro), а также согласно руководству Института клинических и лабораторных стандартов EP25-A (Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro). (Хранение набора в упаковке предприятия-изготовителя должно осуществляться при температуре от 2 до 8 °C в течение всего срока годности в холодильных камерах или холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры).

Хранение (стабильность) после открытия

Набор реагентов стабилен после открытия в течение 29 дней в анализаторах B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS / B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD при температуре от 2 до 8°C с периодом калибровки 15 дней.

Условия транспортирования

Следует перевозить в оригинальной упаковке производителя, защищающей продукцию от внешних воздействий, на всех видах транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида. Тестирование при тепловой нагрузке подтверждает стабильность при температуре от 2 до 8°C в течение всего срока годности и в течение 15 дней при температуре от 2 до 8°C в анализаторах B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS / B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD. При проведении погрузочно-разгрузочных работ и транспортировании следует строго выполнять требования манипуляционных знаков, нанесенных на упаковке и транспортной таре. При несоблюдении условий транспортирования и хранения медицинское изделие не подлежит использованию!

Срок годности

Максимум 18 месяцев

Утилизация

Утилизация изделия должна производиться в соответствии с требованиями локального, регионального и национального законодательства. (При утилизации и уничтожении реагентов с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ. Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды. Учитывая характер материала отходов использованных реагентов - содержащий человеческий биоматериал, наиболее оптимальным является термическая утилизация и уничтожение при температуре 1000°C. Отходы должны храниться в герметичной таре с пометкой «Биологически опасно». Сотрудники должны пройти профессиональную подготовку по безопасности и гигиене труда.

Для реагентов с истекшим сроком годности также допустим метод термической утилизации и уничтожения при температуре 1000°C.

Все образцы и материалы, использующиеся и образующиеся при выполнении исследований, в том числе реагенты с истекшим сроком годности, следует утилизировать в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 как потенциально инфицированные медицинские отходы (класс Б). (При использовании набора образуются отходы классов А, Б и Г, которые классифицируются и уничтожаются (утилизируются) в соответствии с СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» и МУ 287-113 «Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения».

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды).

Продукт	- Изделия должны утилизироваться как лабораторные химические отходы в соответствии с локальными положениями. - Пожалуйста, свяжитесь с ответственным органом. - Использованные пластины реагентов и наборы реагентов необходимо утилизировать как потенциально инфекционные лабораторные отходы.
Загрязненная упаковка	- Утилизируйте согласно локальным положениям - Рекомендации: Удалите остатки. Верните пустые контейнеры в локальные пункты переработки отходов.
Загрязняющие вещества	- Удалите загрязняющие вещества при помощи абсорбирующей бумаги. - Все материалы, которые использовались для очистки, должны утилизироваться как инфекционные лабораторные отходы.

Информация об уполномоченном представителе производителя

Акционерное Общество «Термо Фишер Сайентифик» (АО «Термо Фишер Сайентифик»)

196240, г. Санкт-Петербург, ул. Кубинская, д.73, литер А, корпус 1

тел: (812) 703-42-15, факс: (812)703-42-16

e-mail: info.lcp.spb@thermofisher.com

Гарантии

Производитель гарантирует соответствие характеристик изделия заявленным в эксплуатационной документации при условии применения в соответствии с инструкцией и по назначению, предусмотренному производителем.

По всем вопросам, для получения технической консультации и поддержки следует обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ: Акционерное Общество «Термо Фишер Сайентифик» (АО «Термо Фишер Сайентифик»), Россия.

Адрес: 196240, Санкт-Петербург, ул. Кубинская, д. 73, литер А, корп.1

тел: (812) 703-42-15, факс: (812)703-42-16,

e-mail: info.lcp.spb@thermofisher.com

Библиография

Аналит

1. Ghulmiyyah L, et al (2012), Seminars in Perinatology; 36:56-59
2. Powe C, et al (2011), Circulation; 123: 2856-69
3. Levine RJ et al. (2004). N Engl J Med; 350:672-83.
4. Lam C, et al (2005). Hypertension; 46: 1077-85
5. De Vivo, et al. (2008). Acta Obstet et Gynecol; 87: 837-842
6. Thadhani R, et al. (2004). J Clin Endo; 89(2):770-775.
7. Verlohren S, et al (2012). Am J Obstet Gynecol. 206(1):58.e1-8.
8. Rana S, et al (2012). Circulation; 125 (7):911-919
9. Andersen L et al (2015). J Am Soc Hypertens; 9(2):86-96.
10. Salahuddin S et al (2016). Hypertens Pregnancy, 35(3):330-45

Технология

- a) Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- b) Mathis G., Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- c) B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual.
- d) B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD Manual.

Список применимых стандартов

1. EN ISO 15223-1:2016

Медицинские изделия. Символы, которые должны использоваться с медицинскими изделиями, этикетки и информация о медицинском оборудовании. Часть 1. Общие требования. (ISO 15223-1:2016)

2. EN ISO 13485:2016

Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей нормативного регулирования.

3. EN 13612:2002

Лабораторная оценка технических характеристик медицинских устройств.

EN 13612:2002/AC:2002

4. EN 13641:2002

Устранение или снижение риска заражения, связанного с лабораторными диагностическими реагентами.

5. EN ISO 14971:2012

Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям (ISO 14971:2007, Corrected version 2007-10-01)

6. EN ISO 17511:2003

Устройства медицинские диагностические in vitro. Количественные измерения на биологических образцах. Метрологическая прослеживаемость значений, присваиваемых калибраторам и материалам для контроля. (ISO 17511:2003)

7. EN ISO 18113-1:2011

Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Общие требования и определения. (ISO 18113-2:2009)

8. EN ISO 18113-2:2011

Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 2. Реагенты для диагностики in vitro для профессионального применения. (ISO 18113-2:2009)

9. EN ISO 23640:2015

Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro. (ISO 23640:2011)

10. IEC 62366:2015 / EN 62366-1:2015

Медицинские устройства. Часть 1. Применение техники удобства использования к медицинским устройствам (IEC 62366-1:2015 + COR1:2016);

■ СИМВОЛЫ

Символы, применяемые в инструкции по использованию и при маркировке изделий БРАМС КРИПТОР/БРАМС КРИПТОР компакт/БРАМС КРИПТОР компакт ПЛЮС/КРИПТОР ГОЛД (B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD).

Символ	Применение	Символ	Применение	Символ	Применение
Intended Use	Ссылка на соответствующее медицинское оборудование	IVD	Медицинское оборудование для диагностики in vitro	LOT	Код партии
CONT	Содержание	CAL	Калибратор	CONTROL	Процедура контроля
BUF	Буферный раствор	SOLN 1	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1/B-R-A-H-M-S Solution 1 KRYPTOR GOLD	SOLN 2	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2/B-R-A-H-M-S Solution 2 KRYPTOR GOLD
SOLN 3	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3/B-R-A-H-M-S Solution 3 KRYPTOR GOLD	SOLN 4	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4/B-R-A-H-M-S Solution 4 KRYPTOR GOLD	CONT BAGS	Пакеты в комплекте
BAGS	Пакеты	CONT PLATES	Пластины в комплекте	PLATES	Пластины
CONT VIALS	Флаконы в комплекте	VIALS	Флаконы	VIAL	Флакон
H2O	Использовать указанное количество дистиллированной воды (рекомендуется проводимость менее 50 мкСм/см) для восстановления, напр., 0,75 мл	LYOPH	Подвергнуто лиофилизации, су-близмационной сушке	RCNS	Восстановить
	Производитель		Использовать до		«Зеленая точка» (утилизация в соответствии с законодательством Германии)
®	Зарегистрированная торговая марка	TM	Торговая марка	REF	Артикул/каталожный номер
	Содержимого достаточно для (N) тестов, напр., 50		См. инструкцию по использованию		См. прилагаемый компакт-диск
	Биологическая опасность		Надеть защитные перчатки		Надеть защитные очки
	Промыть руки		Указывающий символ общего характера		Запрещающий символ общего характера
	Не курить		Не принимать пищу и питье		GHS05, Коррозия
	GHS07, Возбуждающий знак	TRACE	Торговая марка технологии TRACE™	CE	Маркировка «CE», указывающая на соответствие нормам ЕС, определяемым положениями Директивы 98/79/EC о медицинских приборах для диагностики in vitro, приложение II с рег. номером уведомленного органа
CE 0453	Маркировка «CE», указывающая на соответствие нормам ЕС, определяемым положениями Директивы 98/79/EC о медицинских приборах для диагностики in vitro, приложение II с рег. номером уведомленного органа		Определение по температуре		Не использовать повторно
	Внимание! См. прилагаемые документы		Действия при случайном выбросе		Отходы



B·R·A·H·M·S
sFlt-1
KRYPTOR



Instruction for Use

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR

IVD for professional use only	B·R·A·H·M·S is a registered trademark of B·R·A·H·M·S GmbH. Lumi4®-Tb is a registered trademark of Lumiphore, Inc., licensed for use by B·R·A·H·M·S.
TRACE™	Other product names in this document are used for identification purposes; they may be trademarks and/or registered trademarks of their respective companies.
	The manufacture and/or use of this product is covered by one or more of the following patents: AU2003265294, AU2009202176, CA2496253, EP1575416, EP2172220, EP2305301, EP2308507, HK1142535, HK1085368, HK1156521, HK1156233, IL166393, IN218/CHENP/2005, MXPA05000832
Date	
20.02.2020	Initial release

Intended Use

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR is an automated immunofluorescent assay for the quantitative determination of the concentration of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, also known as VEGF receptor-1) in human serum and EDTA plasma on the analyses of B·R·A·H·M·S KRYPTOR series.

Contraindications

none

Side effects

none

Instruments

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR may be used on:

☐ B·R·A·H·M·S KRYPTOR

- ☐ B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
☒ B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS
☒ B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD

Availability of instrument depends on registration in the country.

Introduction

The B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR assay is intended to be used – together with the B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR assay and additional clinical and diagnostic findings - as an aid in the diagnosis of pre-eclampsia and/or short-term prognosis of pre-eclampsia in pregnant women with suspicion of pre-eclampsia.

Pre-eclampsia, which affects about 2-8 % of pregnancies, is a major cause of perinatal and maternal morbidity and mortality. First clinical symptoms of pre-eclampsia such as new onset of hypertension and proteinuria are observed after 20 weeks of gestation. Clinically, pre-eclampsia may vary from mild to severe forms, requiring delivery before 34 weeks of gestation. The severe form of pre-eclampsia, HELLP syndrome (Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets), occurs in about 20 % of women affected by preeclampsia.[1] [2]

Although the cause of pre-eclampsia remains unclear, the syndrome may be initiated by an imbalance of placental factors that induce endothelial dysfunction. The antiangiogenic factor sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) acts as potent antagonist of proangiogenic factors such as Placental Growth Factor (PlGF) by adhering to the receptor-binding domains, preventing the interaction with endothelial receptors and thereby inducing endothelial dysfunction.[3]

During pregnancy, PlGF levels increase progressively in first and second trimester and decrease towards term. In women with clinical pre-eclampsia, sFlt-1 levels are significantly increased while concentrations of circulating free PlGF are significantly decreased. Significantly reduced levels of free PlGF have been shown in pregnant women who subsequently develop preeclampsia.[4] [5]

Measurement of sFlt-1 levels together with PlGF levels in maternal serum starting in mid pregnancy can improve the current diagnostic workup of patients with suspected pre-eclampsia, which includes clinical symptoms, proteinuria and Uterine artery Doppler velocimetry. The sFlt-1/PlGF ratio is a tool for the diagnosis of pre-eclampsia by discriminating between preeclamptic pregnancies and other forms of pregnancy-related hypertensive disorders. In addition, the sFlt-1/PlGF ratio may be a valuable prognostic tool of subsequent maternal and fetal adverse outcome in women diagnosed with pre-eclampsia.[6][7][8][9]

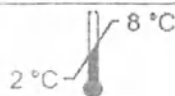
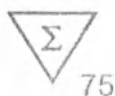
Contents

Kit

B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR

CONT

REF 845.075



see label for expiry date

Name	Quantity	Quality	Description
K- conjugate	VIAL 1	ready for use	1 Anti-sFlt-1 monoclonal antibody conjugated with Lumi4®-Tb, buffer, bovine albumin, bovine immunoglobulins, mouse immunoglobulins, dextran, kathon

XL-conjugate	VIAL 1	ready for use	1 Anti-sFit-1 monoclonal antibody conjugate with Cyanin5.5, buffer, bovine albumin, bovine immunoglobulins, mouse immunoglobulins, dextran, kathon
Bar code card	1	ready for use	see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD user manual. The bar code card contains all information needed for the registration of a new reagent lot.

Accessories	
Not supplied with the product	
Name	REF
B·R·A·H·M·S sFit-1 KRYPTOR CAL	84591
B·R·A·H·M·S sFit1- KRYPTOR QC	84592

Other Requisites	
Not supplied with the product	
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS Consumables	
Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986
B·R·A·H·M·S KRYPTOR GOLD Consumables	
Name	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89991
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89992
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89993
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89994

B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89995
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89996

Precautions	
	Follow the information given in the user manual of the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD/KRYPTOR GOLD and in this document.
	– Check the expiration dates specified on the label. – Reagents from different reagent kits should not be mixed. – Do not separate the elements of a unit. – Avoid any microbial contamination of the reagents.
	Raw materials of animal and/or human origin contained in the reagents have been tested and/or processed through virus inactivation procedures as far as possible. However, as it is impossible to strictly warrant that such products will not transmit any infectious agents, all raw materials of human or animal origin including the samples to be assayed must be treated as potentially infectious.
	The generally acknowledged safety precautions and laboratory techniques must be observed when handling reagents and patient samples. – Do not pipet by mouth. – Wash hands after work.
	– Wear protective clothing, protective gloves and safety glasses at work.
	– Do not eat, drink or smoke in areas where samples or kit-reagents are handled.
	– Remove spills with absorbing paper. – All the material used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste. – Prevent from getting into sewage, water, ground.
	– Used reagent plates and reagent kits are disposed of as potential infectious laboratory waste according to local regulations. – Empty containers should be returned to local recyclers.

Principle

The measurement principle of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD is based on immunofluorescence and in particular on TRACE™ Technology (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), which measures the signal that is emitted from an immunocomplex with time delay. The basis of the TRACE™ Technology is non-radiative energy transfer from a donor (Cryptate) to an acceptor (XL).

The proximity of donor (cryptate) and acceptor (XL) when they are part of an immunocomplex and the spectral overlap between donor emission and acceptor absorption spectra on the one hand, intensify the fluorescent signal of the donor and on the other hand they extend the life span of the acceptor signal, permitting the measurement of temporally delayed fluorescence.

The assay is using two monoclonal antibodies which recognize sFlt1 antigen in the sample. One monoclonal antibody is labeled with a Cryptate and the second monoclonal antibody is labeled with XL. Cryptate conjugate, XL conjugate and patient sample are pipetted and dispensed in the reaction well. The two antibodies will bind the sFlt1 antigen present in the patient sample and the reaction well will be excited with the nitrogen laser at 337nm

Precise measuring of analyte concentration: When the sample is excited with a nitrogen laser at 337 nm, the donor (cryptate) emits a long-life fluorescent signal in the milli-second range at 620 nm, while the acceptor (XL) generates a short-life signal in the nanosecond-range at 707 nm. When the two components are bound in an immunocomplex, both the signal amplification and the prolongation of the life span of the acceptor signal occur at 707 nm, so that it can be measured over μ -seconds. This long-life signal is proportional to the concentration of the analyte to be measured.

Reliable prevention of interference: Non-specific signals, e.g. the signals of the short-life and unbound acceptor XL and the medium-specific interference signals conditional upon the natural fluorescence of the sample, are eliminated by temporal delay of the fluorescence measurement. The signal generated by the cryptate at 620 nm serves as an internal reference and is measured simultaneously with the long-life acceptor signal at 707 nm which is the specific signal. Interfering influences, e.g. from turbid sera, are automatically corrected by means of the internally calculated ratio of the intensities at these wavelengths.

Instructions

Sample volume:	8 μ L
Incubation time:	9 min
Results are given in:	pg/mL
Conversion factor:	not applicable
Direct measuring range	29...90 000 pg/mL
Measuring range with automatic dilution:	not applicable
Sample type	Serum, EDTA plasma (K2 or K3 EDTA)
Kit stability on board:	29 days
Calibrator:	2 points
Calibration stability:	15 days
Assay principle:	sandwich



- If the assay is carried out within 72 hours of blood collection, store samples at 2...8 °C. If not, samples shall be aliquoted and stored frozen (-20 °C).
- Citrated and heparin plasma should not be used.
- It is possible to use both K2 and K3 EDTA plasma tubes for plasma samples
- Place the sample in a tube suited for use on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/ KRYPTOR GOLD (11–17 mm diameter). This might be the primary tube.
- The sample tube must contain a minimum volume, which will vary depending on the diameter of the sample tube. A 13 mm diameter tube will require an additional 150 µL of sample.
- sFlt-1 concentrations in patient samples are not expected to exceed the direct measuring range. Samples cannot be diluted.
- Icteric, hemolytic or hyperlipemic samples, or samples which are turbid or contain fibrin may yield imprecise results. Such samples are signaled by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

Conditions of preliminary sample processing

- Serum and EDTA (K2 or K3) plasma can be used
- When coagulation of whole blood is complete (after 30 min at room temperature), the sample should be centrifuged for at least 10 min at a minimum speed of 1500 g.
- The sample should be refrigerated (2°-8°C) not later than 2 hours after centrifugation (3 hours from blood collection) and up to 72 hours. If testing is not done within 72 hours, the serum has to be frozen at -20°C.
- Repeated freezing/thawing steps are not recommended

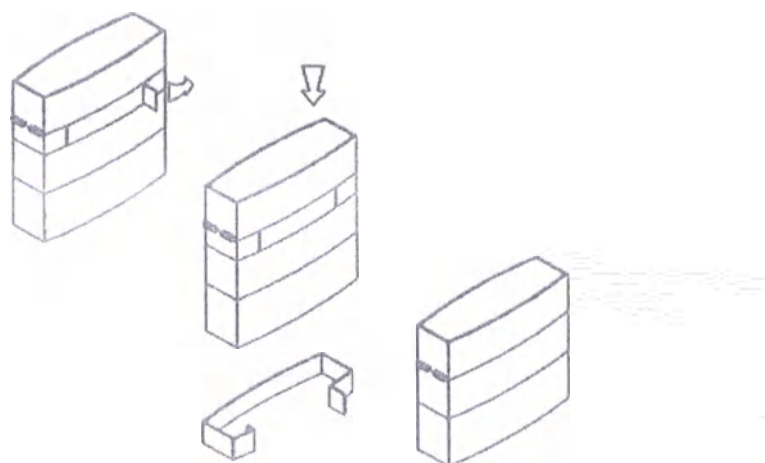
The operation and maintenance of B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/ KRYPTOR GOLD are described in the related user manual.

After it has been opened the reagent unit may be stored on the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD in the space provided. Each reagent unit is individually identified (bar code) and its maximum period of use after opening is controlled by the instrument.

To prepare a reagent unit, proceed as follows:

- Remove the security band from the reagent pack.
- Push in the lid by pressing it firmly (see diagram below).

Make sure to remove all the aluminium foil.



Opening the Kit

Note: Always handle the reagent unit carefully to avoid foaming or bubbles. Foam/bubbles may interfere with proper detection of reagent and/or correct dispensing of reagents. Allow the kit to stand 5...10 min within B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD prior to use.

A standard curve does not need to be established on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.

The instrument stores the required information after reading the bar code from the reagent card. A recalibration must be carried out for every new reagent lot, and subsequently on a regular basis. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD automatically indicates when a calibration is required. Both, the stored and recalibrated standard curve may be displayed on the screen.

The following steps are carried out:

- Conjugates and sample are dispensed into the reaction plate and the fluorescent signal emitted is measured periodically.
- After measurement of the fluorescent signal, the data obtained from the software are compared to the memorized standard curve.

Calibration	CAL
• Reconstitute each vial with the volume distilled water (conductivity of less than 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ is recommended) indicated on the vial label. • Allow 15 min for the complete dissolution of the lyophilisate. • Mix gently after reconstitution. • Calibration must be carried out with every new reagent kit lot, it is then repeated on a regular basis automatically managed by B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD in order to readjust the standard curve. • Calibration is automatically managed by instrument. • An aliquot of 8 μL of calibration is pipetted automatically pipetted by instrument. • Use the calibrator/calibrators only once. • Do not leave the calibrator/calibrators at room temperature or on the carousel for more than 5	

hours.

- The calibrator bar code card must be read in for each new lot of calibrator.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual.

Control

CONTROL

- It is recommended that controls be run once a day but at least after each calibration.
- A control tube is directly processed like a sample tube.
- Reconstitute each vial with the volume of distilled water (conductivity of less than 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ is recommended) given on the vial label.
- Allow 15 min. for the complete dissolution of the lyophilisate.
- Mix gently after reconstitution.
- After reconstitution, do not keep a vial more than 5 hours at 18...25 °C or 24 hours at 2...8 °C.
- It is recommended that the contents of a reconstituted vial be divided into aliquots (volume of 175 μL is recommended to measure 2 replicates of control) which may then be stored frozen at -20 °C for a maximum period of 1 month.
- Use one of the tubes immediately for measurement.
- After thawing an aliquot, mix gently and use immediately for measurement.
- Once thawed, a control aliquot must not be refrozen.
- The bar code stick-on labels are used for identifying the controls when assayed on B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD.
- The control kit bar code card must be entered for each new lot of control.
- For further information see the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual.

Quality Control

Good laboratory practice requires that control samples are measured regularly to ensure the quality of the results obtained. These samples must be processed exactly the same way as the assay samples, and it is recommended that the results be analysed using appropriate statistical methods. If desired, B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD can automatically check the quality of assays at intervals, by statistical analysis on the basis of Levey Jennings graphs.

It is necessary to comply with national quality assurance guidelines for quantitative tests in the medical laboratory (current version). For instance, test accuracy and precision should be monitored by means of laboratory in house and/or commercially available control materials. If unacceptable control values are obtained, proceed as outlined in standard laboratory diagnostic procedures to determine the cause and implement corrective measures.

Reference Range

A) Expected values

From EDTA plasma samples collected from 347 singleton pregnancies with a normal pregnancy outcome, levels of sFlt-1 and PIGF were determined in parallel and the sFlt-1/PIGF ratio was calculated.[10]

sFlt-1 KRYPTOR (pg/ml)

Gestational age (completed)	n	5 th percentile (pg/mL)	Median (pg/mL)	95 th percentile (pg/mL)
-----------------------------	---	------------------------------------	----------------	-------------------------------------

weeks)				
14-19	21	764	1 515	2 545
20-24	60	626	1 319	4 443
25-28	66	612	1 231	3 958
29-33	44	697	1 395	3 722
34-36	39	1023	2 971	8 492
37-delivery	117	961	3 079	7 524

PIGF plus KRYPTOR (pg/mL)

Gestational age (completed weeks)	n	5 th percentile (pg/mL)	Median (pg/mL)	95 th percentile (pg/mL)
14-19	21	43	101	348
20-24	60	183	391	868
25-28	66	145	459	1 000
29-33	44	71	507	1 157
34-36	39	41	170	752
37-delivery	117	37	131	750

sFlt-1/PIGF ratio

Gestational age (completed weeks)	n	5 th percentile	Median	95 th percentile
14-19	21	5	14	26
20-24	60	1	4	17
25-28	66	1	3	9
29-33	44	1	3	35
34-36	39	2	17	158
37-delivery	117	2	29	131

Note: It is recommended that each laboratory establish its own reference ranges based on representative patient collectives and/or test the validity of the manufacturer's commercial test kit data. The values above have been established on serum and are given only as an example

B) Clinical sensitivity and specificity

In an external study, using the B·R·A·H·M·S PIGF plus KRYPTOR and B·R·A·H·M·S sFlt-1 KRYPTOR assays in parallel on samples from 109 pregnant women with normal pregnancy outcome and 20 patients with preeclampsia, the published cut-off [7] for the sFlt-1/PIGF ratio of 85 was applied

to calculate sensitivity and specificity for this cohort. At a cut-off of 85 the sensitivity was calculated at 95 % and the specificity at 84 %.

All pregnancies were singleton pregnancies. Pre-eclampsia was defined as new onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation. A pre-eclamptic pregnancy was defined as early-onset if clinical signs appeared before 34 weeks of gestation.

C) Method comparison

A comparison of the BRAHMS sFlt-1 KRYPTOR assay (y) with a commercially available automated sFlt-1 assay (x) using clinical samples gave the following correlation (pg/mL):

Number of samples measured: 150

Passing/Bablok

$$y = 0.93x - 267$$

$$r = 0.996$$

The sample concentrations were between 686 and 43598 pg/mL.

Assay Performance

Detection limit

The **Limit of Detection (LOD)**, and **Limit of Blank (LOB)** have been determined following CLSI EP17-A2 guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). The LOB has been assessed as being 16.7 pg/mL. The LOD has been assessed as being 22 pg/mL.

Sensitivity

The **Functional Assay Sensitivity (FAS)**, detected by inter-assay precision of 20 %, is estimated in accordance with CLSI EP05-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods). It has been assessed as being 29 pg/mL.

The **Limit of Quantitation (LOQ)** is the lowest reported concentration level with total error (imprecision and bias) at 40 % The LOQ is estimated in accordance with CLSI EP17-A guideline (Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation). It has been assessed as being 34 pg/mL.

Specificity

The antibodies used in this assay are specific for the measurement of sFlt-1. The cross reactivity is determined in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with sFlt-1 concentrations of 1 586 pg/mL or 10 248 pg/mL and found to cross-react at the concentrations indicated below:

Tested substance	Tested concentration	Observed cross reactivity
PIGF-1	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
PIGF-2	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
PIGF-3	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
VEGF-A	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
VEGF-B	10 000 pg/mL	No cross-reactivity
VEGF/PIGF heterodimer	10 000 pg/mL	No cross-reactivity

The **interference testing** is performed in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with sFlt-1 concentrations of 1 586 pg/mL or 10 248 pg/mL and found not to interfere at the concentrations indicated below:

Tested substance	Tested concentration
Acetaminophen	200 mg/L
Acetylsalicylic Acid	652 mg/L
L-Ascorbic acid	30 mg/L
Caffeine	59 mg/L
Calcium	200 mg/L
Ethanol	5% (v/v)
Folic Acid	18 µg/L
Gentamicin	10 mg/L
Heparin	3 000 U/L
Ibuprofen	500 mg/L
A-Methyldopa	15 mg/L
Metoprolol	5 mg/L
Iron	150 µg/dL
Dihydralazin	0.2 g/L
<u>Accuracy / Linearity</u>	
The linearity is determined in accordance with the CLSI EP6-A guideline (Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures); based on dilution with recombinant sFlt-1 the linearity of the assay is demonstrated from the LOQ up to 90 000 pg/mL. Patient samples cannot be diluted.	
<u>Accuracy / "High Dose Hook" Effect</u>	
No "High Dose Hook" Effect up to 400 000 pg/mL.	

Precision/Reproducibility for Intra Assay CV	
This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).	
Concentration range	Within-assay CV%
599 pg/mL	1.0 %
2 696 pg/mL	0.8 %
31 173 pg/mL	0.8 %
50 452 pg/mL	0.9 %

Precision/ Reproducibility for Inter Assay CV	
This was evaluated using samples of different concentrations in accordance with the CLSI EP5-A2 guideline (Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods).	
Concentration range	Between-assay CV %
1 559 pg/mL	4.2 %
3 055 pg/mL	3.7 %

31 173 pg/mL	3.0 %
53 462 pg/mL	3.9 %

Disturbing Factors

This is determined in accordance with the CLSI EP7-A2 guideline (Interference Testing in Clinical Chemistry). The following substances were added to serum with PIGF concentrations of 1 586 pg/mL or 10 248 pg/mL and found not to interfere at the concentrations indicated below:

Factor	Description
Free unconjugated bilirubin	No significant effect up to 250 mg/L
Hemoglobin	No significant effect up to 5 g/L
Human serum albumin	No significant effect up to 60 g/L
Triglycerids	No significant effect up to 30 g/L

Traceability

An International sFlt-1- Reference Preparation is not available. Therefore the assay is calibrated using a reference preparation of recombinant human sFlt-1 as highest available standard. Dilutions of this preparation are checked by regression analysis and compared to theoretical expected results. Quality Control of new calibrator manufacturing ensures reproducibility and stability of calibration along time (according to internal procedure).

Storage conditions

Storage (stability)

Product stability tests are carried out according to EN 23640:2002 (In vitro diagnostic reagent stability tests) and also according to the CLSI Guidelines EP25-A (In vitro diagnostic reagent stability assessment). The kit should be stored in the manufacturer's package at the temperature range between 2 °C and 8 °C during the entire shelf life in cold chambers or refrigerators that secure the specified temperature mode with daily temperature recording.

Storage (stability) after opening

The reagent kit is stable after opening for 29 days in the B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD analyzer at a temperature of 2 to 8°C with a calibration period of 15 days.

Transportation conditions

The product should be transported in the manufacturer's original package that protect the product from external impact, transportation, means in roofed vehicles according to the Transportation Rules applicable.

Heat impact test confirms stability at the temperature between 2°C and 8°C during the entire shelf life and 15 days at a temperature between 2°C and 8°C on board B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD analyzer.

During cargo handling and transportation, it is necessary to strictly comply with the requirements of handling signs applied on the package and the transport containers.

If the transportation and storage conditions are not followed, the medical device must not be used!

Shelf life	
Maximum 18 months	
Disposal	
Disposal of the product must be carried out in accordance with the local, regional and national legislation.	
When disposing and destroying expired reagents, as well as waste and used reagents, it is necessary to act in accordance with the hygienic standards and follow official instructions for disposal and destruction of potentially infectious and chemical material applicable in the Russian Federation and in the specific health facility. The key issues in the waste management strategy are the optimization of tactics and approaches to final products, as well as minimization of possible environmental pollution. Given the nature of the used reagents waste material - containing human biomaterial, the most optimal is thermal disposal and destruction at a temperature of 1000°C. Waste should be stored in an airtight container marked "Biologically dangerous." Employees must undergo occupational safety and health training. For expired reagents we also allow the method of thermal utilization and destruction at a temperature of 1000°C. All samples and materials used and generated during research, including reagents that have expired, should be disposed of in accordance with SanPiN 2.1.7.2790-10 as potentially infected medical waste (class B). (When using the kit, waste of classes A, B and G are generated, which are classified and destroyed (disposed of) in accordance with SanPiN 2.1.7.2790-10 "Sanitary and epidemiological requirements for medical waste management" and MU 287-113 "Methodological guidelines for disinfection , pre-sterilization cleaning and sterilization of medical devices". In order to avoid possible environmental pollution, expired reagents as well as waste from reagents used must be disposed of in accordance with the local government and/or hospital regulations. Proper destruction and disposal will support the conservation of natural resources and help protect human health and the environment).	
Product	Products must be disposed of as laboratory chemical waste in accordance with the local regulations. - Please contact the responsible authority. - Used reagent plates and reagent kits should be disposed of as potentially infectious laboratory waste.
Contaminated packaging	- Dispose according to the local regulations. - Recommendations: Remove residues. Return empty containers to local waste recycling facilities.
Pollutes	- Remove pollutes with absorbing paper. - All materials used for cleaning up must be disposed of as infectious laboratory waste.

Manufacturer's authorized representative

Thermo Fischer Scientific Joint Stock Company (Thermo Fischer Scientific JSC)

73, Kubinskaya St., Letter A, Bldg 1, St. Petersburg 196240

Tel.: (812) 703-42-15, facsimile: (812)703-42-16

e-mail: info.lcp.spb@thermofisher.com

Warranties

The Manufacturer guarantees the conformity of the characteristics of the product stated in the operating documentation, subject to use in accordance with the instructions and intended use, provided by the manufacturer

For all questions, technical advice and support please contact the **manufacturer's authorized representative in the Russian Federation:**

Thermo Fischer Scientific Joint Stock Company (Thermo Fischer Scientific JSC), Russia

Address: 73, Kubinskaya St., Letter A, Bldg 1, St. Petersburg 196240

Tel.: (812) 703-42-15, facsimile: (812)703-42-16,

e-mail: info.lcp.spb@thermofisher.com.

Bibliography

Analyte

1. Ghulmiyyah L, et al (2012), Seminars in Perinatology; 36:56-59
2. Powe C, et al (2011), Circulation; 123: 2856-69
3. Levine RJ et al. (2004). N Engl J Med; 350:672-83.
4. Lam C, et al (2005). Hypertension; 46: 1077-85
5. De Vivo, et al. (2008). Acta Obstet et Gynecol; 87: 837-842
6. Thadhani R, et al. (2004). J Clin Endo; 89(2):770-775.
7. Verlohren S, et al (2012). Am J Obstet Gynecol. 206(1):58.e1-8.
8. Rana S, et al (2012). Circulation; 125 (7):911-919
9. Andersen L et al (2015). J Am Soc Hypertens; 9(2):86-96.
10. Salahuddin S et al (2016). Hypertens Pregnancy, 35(3):330-45

Technology

- a) Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- b) Mathis G. ,Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- c) B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD User Manual.
- d) B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD Manual.

The list of applicable standards

1. EN ISO 15223-1:2016

Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied- Part 1: General requirements (ISO 15223-1:2016)

2. EN ISO 13485:2016

Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes

3. EN 13612:2002

Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices

EN 13612:2002/AC:2002

4. EN 13641:2002

Elimination or reduction of risk of infection related to in vitro diagnostic reagents

5. EN ISO 14971:2012

Medical devices - Application of risk management to medical devices

(ISO 14971:2007, Corrected version 2007-10-01)

6. EN ISO 17511:2003

In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials

(ISO 17511:2003)

7. EN ISO 18113-1:2011

In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 1: Terms, definitions and general requirements

(ISO 18113-2:2009)

8. EN ISO 18113-2:2011

In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use

(ISO 18113-2:2009)

9. EN ISO 23640:2015

Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents

(ISO 23640:2011)

10. IEC 62366:2015 / EN 62366-1:2015

Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices (IEC 62366-1:2015 + COR1:2016);

■ Symbols

Symbols used in instruction for Use and Product Labelling of B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS/KRYPTOR GOLD products.

Symbol	Usage	Symbol	Usage	Symbol	Usage
	Reference to the Intended use of the Medical Device		In Vitro Diagnostic Medical Device		Batch Code
	Contents		Calibrator		Control
	Buffer		B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1/ B-R-A-H-M-S Solution 1 KRYPTOR GOLD		B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2/ B-R-A-H-M-S Solution 2 KRYPTOR GOLD
	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3/ B-R-A-H-M-S Solution 3 KRYPTOR GOLD		B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4/ B-R-A-H-M-S Solution 4 KRYPTOR GOLD		Bags contained
	Bags		Plates contained		Plates
	Vials contained		Vials		Val
	Use given Volume of distilled Water (conductivity of less than 50 µS/cm is recommended) for Reconstitution, e.g. 0.75 mL		Lyophilized, Freeze Dried		Reconstitute
	Manufacturer		Use by		Green Dot according to German Law
	Registered Trade Mark		Trade Mark		Article Number/Catalogue Number
	Contains sufficient for (Number of) tests, e.g. 50		Consult Instructions for Use		See Accompanying Compact Disk
	Biohazard		Wear Protective Gloves		Wear Safety Glasses
	Wash hands		General Regulatory Sign		General Prohibitive Sign
	Do not Smoke		Do not Eat and Drink		GHS05, Corrosion
	GHS07, Exclamation Mark		Trade Mark for TRACE™-technology		CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices
	CE Conformity Marking According to Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, Annex II with Reg. Number of Notified Body		Temperature Limitation		Do not Reuse
	Caution, consult accompanying documents		Accidental Release Measures		Waste

The notary asked before if he was or is active in the matter which is object of this document outside of his notarial activity. The question was negated.

Hereby I certify that both members of the management team of the company B.R.A.H.M.S GmbH

1. Dr. Bernhard **C i o m m e r**
born January 28, 1955
domiciled in D-13593 Berlin
Folkungerstr. 21,

2. Dr. Jörg-Markus **P a u l**
born August 02, 1967,
domiciled in D-13503 Berlin
Reimerswalder Steig 22,

both commercially domiciled in 16761 Hennigsdorf, Neuendorfstrasse 25,
acknowledged their signatures before me.

The identity of the deponents is personally known to me.

At the same time I certify according to § 21 BNotO due to the presented certified extract from the statement of the Register of Companies of the District Court of Neuruppin dated March 09, 2020 that with HRB-No. 8872 NP B.R.A.H.M.S GmbH domiciled in Hennigsdorf is registered and that Dr. Bernhard Ciommer as well as Dr. Jörg-Markus Paul are registered as management team members and are both authorised to represent the company.

Berlin, in the business premises of the notary Lutz Baxmeier,
Berliner Strasse 32, D-13467 Berlin

March 10, 2020

Scroll no. 233/2020


Baxmeier
Notary in Berlin
Federal Republic of Germany

Notarkostenberechnung gem. § 19 i.V.m. Anlage 1 (Kostenverzeichnis) GNotKG

KV 25100 ² Beglaubigung einer Unterschrift oder eines Handzeichens §§ 121, 36 Abs. 1 Geschäftswert: 20.000,00 €	21,40 €
KV 25200 ² Erteilung einer Bescheinigung nach § 21 Abs. 1 BNotO (1 Registerbl.)	15,00 €
KV 26001 Fremde Sprache § 36 Gebührensumme aus ² : 35,00 €	10,92 €
Zwischensumme netto	47,32 €
KV 32014 Umsatzsteuer 19 %	8,99 €
Gesamtbetrag	56,31 €

Notar

Anmerkung: Diese Kostenberechnung ist ausschließlich Bestandteil der Urkunde und begründet keinen wirksamen Kostenausgleichsanspruch!

Подпись

По доверенности Др. Бернхард Сиоммер
Директор Отдела нормативно-правового
обеспечения и контроля качества

Подпись

По доверенности Др. Йорг Пауль
Старший директор Отдела международного
маркетинга и международных медицинских вопросов

Нойендорфштрассе 25, 16761 Хеннигсдорф, Германия

Перед подписанием нотариус задал вопрос о том, был ли он связан ранее или связан в настоящее время с вопросами, являющимися предметом данного документа, кроме как в качестве нотариуса. Был получен отрицательный ответ.

Настоящим я удостоверяю подлинность подписей обоих представителей руководства компании «БРАМС ГмбХ», сделанных в моем присутствии.

1. Др. Бернхард Сиоммер

Дата рождения: 28 января 1955 г.

Место проживания: 13593, Берлин

Фолкунгерштр., 21

2. Др. Йорг-Маркус Пауль

Дата рождения: 02 августа 1967 г.

Место проживания: D-13503, Берлин

Реймерсвальдер Штайг 22.

Юридический адрес обоих: 16761 Хеннигсдорф, Нойендорфштрассе 25.

Личности заявителей установлены.

Также я удостоверяю согласно § 21 Федерального положения о нотариате, что на основании заверенной выписки из Реестра компаний Окружного суда Нойруппина от 09 марта 2020 г. компания «БРАМС ГмбХ», номер в торговом реестре, часть Б, - 8872, место нахождения: Хеннигсдорф, является зарегистрированной компанией, а также что Др. Бернхард Сиоммер и Др. Йорг-Маркус Пауль зарегистрированы как представители руководства, и оба уполномочены представлять компанию.

Берлин, нотариальная контора Лутца Баксмайера

Берлинер Штрассе 32, D-13467 Берлин

10 марта 2020 г.

Акт № 233/2020

Подпись

Баксмайер

Нотариус Берлина

Федеративная Республика Германия

Печать: Нотариус Берлина

Лутц Баксмайер

Расчет расходов нотариуса согласно пар. 19 в связи с Приложением 1 (Ведомость расходов) Закона о судебных издержках и нотариальных расходах

Ведомость расходов 25100 ² - Удостоверение подлинности подписи в виде росчерка или инициалов. § 121, 36 ч. 2. стоимость предмета нотариального действия: 20000,00 евро	21,40 евро
Ведомость расходов 25200 ² - Выдача удостоверения согласно § 21 ч. 1 Положения о нотариате (1 лист реестра)	15,00 евро
Ведомость расходов 26001 - Иностранный язык. § 36, сумма пошлин из ² : 36,40 евро	10,92 евро
Промежуточная сумма за вычетом всех издержек	47,32 евро
Ведомость расходов 32014 - Налог на добавленную стоимость 19%	8,99 евро
Итоговая сумма	56,31 евро

Подпись
Нотариус

Примечание: Данный расчет расходов является лишь составной частью документа и не является основанием для компенсации расходов!

Переводчик

Бородинна Юлия Алексеевна

Российская Федерация

Город Москва.

Двадцать четвертого апреля две тысячи двадцатого года.

Я, Козлачков Алексей Андреевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Zubovskoy Valentinny Alexseyevny, свидетельствую подлинность подписи переводчика Бородинной Юлии Алексеевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/732-н/77-2020-5-731

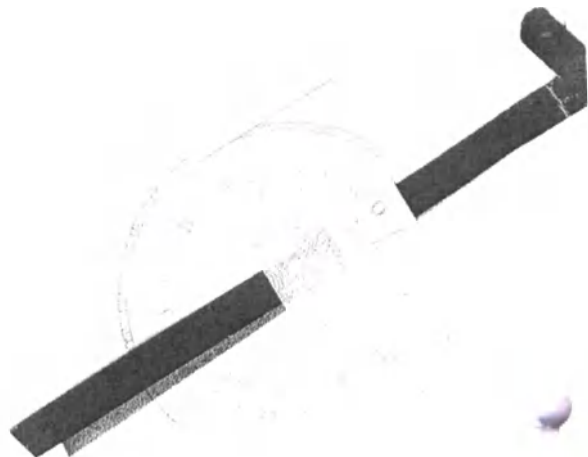
Взыскано государственной пошлины (по тарифу):

100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера:

300 руб. 00 коп.

А.А. Козлачков



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать четвертого апреля две тысячи двадцатого года.

Я, Козлачков Алексей Андреевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Зубовской Валентины Алексеевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/732-н/77-2020-5-739

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 400 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 2000 руб. 00 коп.

А.А. Козлачков



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 39

листов.

ВРИО нотариуса