

Neuville-sur-Oise, March 10th, 2020

RE: Product Registration File for Russia

To Whom It May Concern,

Please find enclosed documents compiled for product registration of RevohemTM Collagen in Russia.

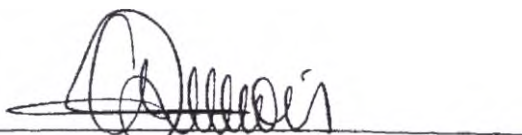
Product:

Product name	Ref. No.	Packaging size
Revohem TM Collagen	AW-993-826	3 x 0.625 mL

Documents enclosed:

Contents	Total N° of Page(s)
• Instruction for use (English for IFU in Russia)	5

Signature:



Name:

Claire DUNOIS

Position:

Clinical study and Validation Director
HYPHEN BioMed

Je soussignée Maître Angélique CHEN

Notaire à Paris, certifie uniquement

la signature de M.

apposée

Paris, le

Claire Dunois
c-dessus
18 mai 2020



Revohem Collagen

English mirror for
Russia

Name of the medical device for in vitro diagnostics

Revohem Collagen, Reagent for the platelet aggregation testing

Intended use

For in vitro diagnostic medical device.
Measurement of platelet aggregation

Indication for use

Revohem Collagen is intended to be used for measurement and quantification of the maximal aggregation rate (%) of platelet-rich plasma (PRP) to assess the platelet function using the automated coagulation analyzers. Revohem Collagen is used for healthcare professional in aid to diagnosis for platelet function disorders or to assess responsiveness to antiplatelet drugs.

Intended user

The users are qualified medical professionals in a clinical diagnostic laboratory environment

Medical Device Use Risks

The class of potential risk of using a medical device in accordance with the nomenclature classification of medical devices is 2a.

There is no direct potential risk to the patient or person who is performing the analysis because the reagent is not in direct contact with the human body and is not introduced into the body. However, indirect risks may be the result of hazardous events associated with the erroneous result possibly yielded by the medical device.

Risk analysis has been performed in accordance with ISO 14971.

Risk assessment included: risk analysis, the device properties affecting safety, potential hazards, potential clinical harm and associated serious consequences, analysis of the clinical risk/ benefit ratio. Based on the analysis, all identified and expected hazards and associated risks were identified and reduced to acceptable levels.

Test Method Principles

When collagen is added to the platelet rich plasma (PRP) from a healthy subject, the platelet adhesion is initiated via the collagen receptor GPIa/IIa and the GPVI receptor. Following adhesion, release of the platelet granules, and production of thromboxane A₂, platelet activation occurs. Because the collagen-induced platelet aggregation mainly depends on these secondary mediators, there is a lag phase between the time when collagen is added and platelet aggregation is observed. Collagen present in vascular subendothelium plays an important role in hemostasis in vascular injury. Collagen initiates platelet adhesion and functions as a strong platelet agonist.

After light transmission of PRP and platelet poor plasma (PPP) is set as 0 % and 100 % respectively, collagen is

added to the PRP. Platelets then start to aggregate and the light transmission of the PRP changes. The change in light transmission is measured at a wavelength of 660 nm. The maximal aggregation (%) is calculated by the maximal amount of change in light transmission caused by platelet aggregation induced by collagen.

Medical Device Description

Components

1. Collagen reagent (COL R) – 3 vials:
0.8 mg / mL collagen derived from horse tendon, after reconstitution.
2. Collagen diluent (COL D) – 3 vials.
3. Instructions for use.

Packaging

Collagen reagent (COL R) is filled in the clear glass transparent vial with white screw-on polypropylene caps. The collagen diluent (COL D) is filled in the clear glass transparent vial with yellow screw-on polypropylene caps. (3 vials) The reagent and diluent are packed in the outer packs made of bleached board and the outer packs are taped over with adhesive labels.

Reagent	Inner package	Outer package	
		Number in package, vials.	Size (length x width x height), mm
Collagen reagent (R)	glass vials with white PP screwing caps	3	120 x 90 x 65
Collagen diluent (D)	glass vials with yellow PP screwing caps	3	

Labelling

Labelling of the inner packaging of the components contains:

- Manufacturer's name;
- Full and abbreviated name of the product;
- Volume of the vial (For COL R: after reconstitution);
- Volume of the vial (for COL D)
- Batch number;
- Expiry date;
- Storage conditions;
- Symbol of: «Medical device for in vitro diagnostics (IVD)»;
- CE mark;
- «SYSMEX» graphic symbol
- «Reconstitute with» symbol; (COL R)
- Identification Number.

The outer package labeling contains:

- Name and address of manufacturer;
- Full and abbreviated name of the product;
- Volume of the vial (For COL R: after reconstitution);
- Volume of the vial (for COL D)
- Components (number of vials) of reagents

- Catalogue number;
- Batch number;
- Expiry date;
- Storage conditions;
- Symbol of: «Medical device for in vitro diagnostics (IVD)»;

- Symbol of «Consult Instructions for Use»;

- CE mark;

- «SYSMEX» graphic symbol

- Barcode;

- «Reconstitute with» symbol;

- Identification number;

- Statement: «Sysmex is registered with the United States Patent and Trademark Office».

Labeling is in several languages.

Additional labelling for the Russian Federation in Russian includes the following::

- Name of the medical device;

- Registration certificate (MA) n

- Information on the representative agent in the territory of the Russian Federation.

- Symbol of "Do not reuse"

Contraindications

When used by specially trained and qualified personnel and taking into account the intended use, no contraindications have been identified.

Possible side effects

When used by the qualified and trained personnel and taking into account the appropriate safety precautions there have been no side effects detected.

Warnings and Precautions

1. This reagent is for in-vitro diagnostic use only. Do not use for any other purpose. If the reagent is used in a way other than that described, performance cannot be guaranteed.
2. When handling blood samples, take suitable measures to avoid the potential risk of infection.
3. In case of reagent contact with the mouth or eyes, rinse thoroughly with water and seek medical advice.
4. Reagent vials are fragile and may possibly crack or break whilst being handled. Please take care when handling, especially when opening.
5. Use the reagent within the expiration date displayed on the label.
6. Do not mix old reagent with fresh reagent.
7. Air bubbles generated in the reagent might cause abnormal results.
8. Handle the reagent with care to prevent contamination with microorganisms and dust.
9. Do not use the reagent vials for other purposes.
10. Reading the instruction for use (IFU) is mandatory.
11. Only use citrated blood samples.
12. Vials are closed under vacuum. Carefully remove the stopper in order to avoid any loss of powder when either opening the vials or reconstituting the reagent.

Additional Required Equipment

- 0.9% sodium chloride solution;
- Distilled water;
- Medical examination gloves;
- Sysmex automated coagulation analyzer with the platelet aggregation measurement;
- Sample cup, 4 mL
- Sample tube with stirring bar;
- Sample cup 4 mL holder;
- SB set tool;
- Plastic or siliconized glass tubes with sodium citrate 3.2%;
- Vacuum systems for blood sampling with sodium citrate 3.2%;
- Venipuncture needles 21G or bigger;
- Laboratory centrifuge (allowing centrifugal acceleration of 200g and 1500g);
- Variable volume pipettors;
- Single-use tips.

Reagent Preparation

Remove the reagents from the refrigerator and allow them equilibrate to room temperature. Reconstitute the collagen reagent (COL R) with 0.625 mL of distilled water and mix thoroughly (using a vortex mixer). Leave the vial for 30 min (with occasional mixing) to obtain a homogeneous suspension (the concentration of the reconstituted collagen is 800 µg/mL).

Dilute the reconstituted collagen fiftyfold with the collagen diluent and dispense into a sample cup for use (working concentration of the collagen: 16 µg/mL). The diluted collagen must be immediately loaded on the analyzer after dilution and be used within 8 hours. Powder dissolution time shouldn't exceed 30 min

Primary sampling, processing and storage of the samples

Platelet aggregation testing is strongly influenced by sample handling. Local guidelines should be followed with regard to sample collection.

1. Blood collection

(1) Blood sampling should be by clean venepuncture with minimal venous stasis, using needles no smaller than 21 gauge. Discard any samples with in vitro haemolysis.

(2) Use only plastic or siliconized glass collection tubes, with citrate as the anticoagulant (9 parts blood: 1 part sodium citrate solution).

(3) After blood collection, mix the tube(s) gently.

2. Centrifugation

(1) Centrifuge the blood at 200 g for 10 minutes at room temperature.

(2) Carefully transfer the PRP with a plastic pipette into a plastic tube and avoid bubbles. Avoid the transfer of other cell components.

(3) Store the PRP in a closed tube at room temperature.

(4) Centrifuge the primary tube once more at 1500 g for 15 minutes.

(5) Transfer the resulting PPP to a plastic tube and store it at room temperature until use.

3. Perform and complete the platelet aggregation measurements within 4 hours after blood sampling.

Examination procedure

This kit is adapted only for Sysmex automated coagulation analysers with the platelet aggregation analysis function enabled.

1. The analyser adds 20 μL of 0.9% NaCl solution to 140 μL of PPP, and the transmitted light intensity at a wavelength of 660 nm is set as the baseline (100%).
2. 20 μL of the diluted collagen is added to 140 μL of PRP (Final concentration of collagen: 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and change in transmission at 660 nm is measured. The analyser calculates the maximal aggregation rate from the transmitted light intensity.

Transportation and storage conditions

The medical device is transported in covered vehicles in accordance with the rules for the carriage of goods in force for each type of transport at ambient temperature. The medical device should be stored at a temperature of $+2^{\circ}\text{C}$ to $+8^{\circ}\text{C}$ until the expiry date indicated on the label.

The shelf life of an unopened reagent is 30 months after the manufacture date.

Storage and shelf life after the first opening

Table 1. Storage Temperature and stability

Storage Temperature	Stability
From 18 to 25 $^{\circ}\text{C}$	24 hours
From 2 to 8 $^{\circ}\text{C}$	28 days

Control method

Control materials and calibrators are not available. It is recommended to validate each new lot of reagent using samples collected by normal subject.

Interpretation of results

1. The results are evaluated by examining the aggregation curve and the % maximum aggregation. These will vary depending on the instrument type, and each laboratory should determine their own normal values.
2. Results should be interpreted according to the patient's clinical condition, platelet count, potential influences of medication, life style, nutrition, and pre-analytical conditions.
3. Abnormal curves should be confirmed by re-testing.

Performance parameters

Table 2. Example of the maximal platelet aggregation: normal and abnormal (%)

	Normal	Abnormal 1	Abnormal 2
Maximal aggregation (%)	83.3	45.5	0.1

Abnormal 1: A patient taking an anti-platelet medicinal product

Abnormal 2: A patient with Glanzmann disease

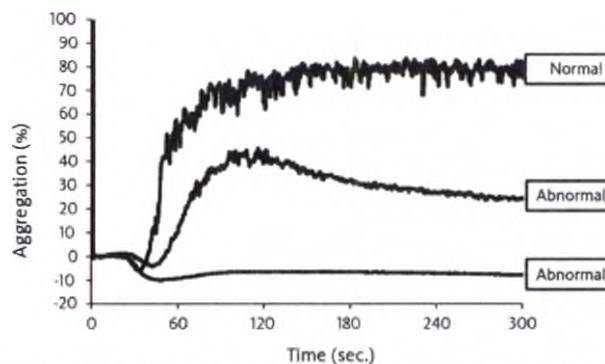


Figure 1. Example of the normal and abnormal platelet aggregation curves

Biological reference intervals

Biological reference intervals should be established by each laboratory in the actual working conditions.

Limitations of the examination procedure

The use of this reagent is validated on the Sysmex automated coagulation analysers with the function to measure platelet aggregation. HYPHEN BioMed cannot take responsibility for patient results obtained by the use of HYPHEN BioMed reagents on unauthorised analysers, therefore it is the responsibility of the user to validate the performance of the test when modifications to these instructions or use of the reagent were done. No significant interference has been observed on CS analyser for bilirubin concentration up to 28 mg/dL, hemoglobin up to 50 mg/dL and triglycerides up to 225 mg/dL. If the number of platelets is less than $150 \times 10^9/\text{L}$ or greater than $480 \times 10^9/\text{L}$, the test results might be affected by it.

Analytical Properties

Highly platelet aggregation sample: PRP from healthy, non-bleeding problem individual

Lowly platelet aggregation sample: PRP with antiplatelet drug

1. Sensitivity

Test methods:

Measure a highly platelet aggregation sample and a lowly platelet aggregation sample for 3 times each, and calculate the difference of the maximal aggregation rates (%) between a highly platelet aggregation sample and a lowly platelet aggregation sample.

Results:

- a) The maximum aggregation rate is 70% or more for a highly platelet aggregation sample.
- b) The difference of the maximum aggregation rates between the measured results of a highly platelet aggregation and lowly platelet aggregation sample is 15% or more.

2. Accuracy

Test methods:

Measure a highly platelet aggregation sample and a lowly platelet aggregation sample for 3 times each.

Results:

The maximum aggregation rate is 70% or more in highly platelet aggregation sample, and below 70% in lowly platelet aggregation sample.

3. Repeatability

Test methods:

Measure a highly platelet aggregation sample and a lowly platelet aggregation sample for 5 times each, and calculate the coefficient of variation (CV%) of the maximal aggregation rate (%).

Results:

The coefficient of variation (CV%) is 20% or less in highly platelet aggregation sample.

The coefficient of variation (CV%) is 30% or less in lowly platelet aggregation sample.

4. Lot-to-lot (Between-lot imprecision)

Test methods:

A highly platelet aggregation sample is tested with 3 different batches of reagent, 5 times for each batch. Calculate the mean value of 15 measurements and the coefficient of variation (CV%) of the maximal aggregation rate (%).

Results:

Repeated tests of highly platelet aggregation sample with 3 different lots of reagents, the coefficient of variation of the obtained results (CV%) is 20% or less.

Table 3. Repeatability (repeatability within the measurement) An example for information

	Mean maximal aggregation (%)	Within run repeatability (CV,%)
Normal sample	89.1	2.9
Abnormal sample	42.9	6.7

The results have been obtained from 30 repeated measurements.

Manufacturer's Warranty

The manufacturer guarantees that the reagent complies with the requirements of the applicable national and international standards. The manufacturer is solely responsible for the performance of the medical device only if it is used in accordance with the instructions, and its storage and transportation are carried out in accordance with the specified conditions and rules. The manufacturer guarantees the safety of the medical devices, the absence of unacceptable risks to human health, as well as to the environment, if the reagents are used in accordance with the intended purpose and conditions specified by the manufacturer.

Reagents are to be used before the expiry date printed on the package.

This limited warranty supersedes any other express or implied warranties, including any implied warranties of merchantability for commercial purpose or for any other use. The manufacturer is not responsible for any accidental, indirect or intentional losses.

Single Use Device

The medical device is single use only.

Cleaning, Disinfection, Sterilization

Single use device, delivered non-sterile, non-sterilizable.

Environment protection requirements in use of the medical device

When used as intended and subject to the precautions recommended by the manufacturer, the reagent is not a source of harmful substances that pollute the environment in excess of the established standards.

Prevent the spread, leakage and runoff of material, if possible; do not allow the reagent to enter sewage.

Disposal Procedures

Disposal of waste should be disposed of in accordance with national regulations and in consultation with environmental authorities. The waste class is assigned in accordance with national regulations. Dispose of the hazardous or bio-infected materials in accordance with your facility rules and with the federal, and local regulations. The remaining samples and waste obtained during the various stages of processing the sample, as well as all components of the medical device that come into contact with biological samples, should be disposed of by using disinfectants in accordance with the national requirements for the safe handling of pathogenic microorganisms and parasitic pathogens, and with the requirements for medical waste management (in the Russian Federation - as class B waste (epidemically hazardous) in accordance with SanPiN 2.1.7.2790-10)

Cardboard boxes are disposed of as Class A waste, expired reagents and empty vials as Class G waste. Packages must be completely emptied.

Waste disposal and destruction shall be performed by properly licensed organizations at specialized sites in accordance with the requirements provided for by federal laws and in accordance with mandatory environmental safety requirements, using methods agreed upon with local authorities responsible for the sanitary and epidemiological welfare of the population.

References

- (1) Born GV: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.: Nature 1962, 194, 927-9.
- (2) Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P et al.: Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH: J Thromb Haemost 2013, 11, 1183-9.
- (3) Lawrie AS, Kobayashi K, Lane PJ et al.: The automation of routine light transmission platelet aggregation.: Int J Lab Hematol 2014, 36(4), 431-8.
- (4) CLSI. Platelet Function Testing by Aggregometry; Approved Guideline. CLSI document H58-A (ISBN 1-56238-683-2). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087 USA 2012.

Manufacturer

HYPHEN BioMed
155 rue d'Eragny,
95000 Neuville-sur-Oise,
France

Authorized representative of the manufacturer in the territory of the Russian Federation

Sysmex RUS Limited Liability Company (Sysmex RUS LLC)
Registered Address: 1 Magistralniy tunic, 11, building 10, floor 2, space V, rooms 1-23, 25-39, Moscow, 123290
Postal Address: Magistralniy tunic, 11, building 10, office 1020, Moscow, 123290
Telephone: +7(495)781-67-72

Information on the product

Revohem Collagen Reagent
Collagen reagent (COL R): 3 x  0,625 mL

Collagen diluent (COL D): 3 x 12 mL

List of the applicable International Documents/Standards

The medical device complies with the requirements of the following standards and directives:

Standard	Standard Title
ISO 9001	Quality Management Systems. Requirements
ISO 13485	Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes
ISO 14971	Medical devices — Application of risk management to medical devices
EN 13641	Elimination or reduction of risk of infection related to in vitro diagnostic reagents
November 9 th , 2004, decree « NOR: SOCT0412152 A »	Chemical Products Safety Data Sheet — Part 1: content: procedure for sections and transfers
EN 18113-1	In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 1: Terms, definitions and general requirements
EN 18113-2	In vitro diagnostic medical devices — Information supplied by the manufacturer (labelling) — Part 2: In vitro diagnostic reagents for professional use
EN 15223-1	Medical devices — Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied — Part 1: General requirements
EN 13612	Laboratory assessment of the technical properties of the medical devices
EN 13640 EN ISO 23640	In vitro diagnostic medical devices. Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents
EN ISO 17511	In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological

Standard	Standard Title
	samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials
Directive 98/79 CE	Directive 98/79/EC by European Parliament and Council dated 27.10.1998 on medical devices for <i>in vitro</i> diagnostics.
Regulations (EC) #1069/2009	Health rules as regards animal by-products and derived products not intended for human consumption
EN 62366	Application of usability engineering to medical devices
Regulations (EC) 1907/2006 REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)
Regulations (EC) CLP: 1272/2008	Classification, labelling and packaging of substances and mixtures

Symbol explanations

	Manufacturer
	Use by
	Batch Code
	In vitro diagnostic medical device
	Catalogue number
	CE mark
	Temperature Range
	Consult Instructions for Use
	Reconstitute with
	Do not reuse

Date of Issue and Text Revision

02/2020

/Перевод с английского и французского языков на русский язык/



Биологические реагенты

Тромбоз • Гемостаз • Аутоиммунитет

www.hyphen-biomed.com

Компания группы Сисемекс

Нёвиль-Сюр-Уаз, Франция, 10 марта 2020 г.

Касательно: Регистрационный файл продукции для России

Для предъявления по месту требования,

Пожалуйста, найдите прилагаемые документы для регистрации продукта Ревохем Коллаген (Revohem Collagen) на территории России.

Продукт:

Наименование продукта	Каталожный №	Размер упаковки
Ревохем Коллаген (Revohem Collagen)	AW-993-826	3 x 0,625 мл

Прилагаемые документы:

Содержание	Всего № страниц(ы)
• Инструкция по применению (Английская версия для России)	5

Подпись: /подпись/

Имя: Клер Дюнуа (Claire DUNOIS)

Должность: Директор по клиническим исследованиям и валидации

Хайфен Биомед

Я, нижеподписавшаяся, Анжелика ЧЕН (Angélique CHEN), нотариус г. Париж, настоящим заверяю подлинность подписи Клер Дюнуа (Claire DUNOIS) на прилагаемом документе Париж, 18 мая 2020 г.

/Подпись/

Ревохем Коллаген

Английский вариант
для России

Наименование медицинского изделия для in vitro диагностики

Реагент для оценки агрегации тромбоцитов
«Ревохем Коллаген» (Revohem Collagen)

Назначение

Для диагностики in vitro
Оценка агрегации тромбоцитов

Показания к применению

Revohem Collagen предназначен для измерения и количественной оценки максимальной скорости агрегации тромбоцитов (%) в богатой тромбоцитами плазме (PRP) для оценки функции тромбоцитов с помощью автоматизированных анализаторов коагуляции. Revohem Collagen используется квалифицированным медицинским персоналом с целью диагностики нарушений функций тромбоцитов или оценки реакции на антиагрегантные препараты.

Предназначенный пользователь

Пользователями являются квалифицированные профессиональные медицинские работники, работающие в условиях клиничко-диагностической лаборатории.

Риски применения медицинского изделия

Класс потенциального риска применения медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий - 2а.

Не существует прямого потенциального риска для пациента или человека, который выполняет анализ, поскольку реагент не находится в непосредственном контакте с человеческим телом и не вводится в организм. Однако косвенные риски могут быть результатом опасных явлений, связанных с тем, что диагностическое медицинское изделие может выдать ошибочный результат.

Анализ рисков выполнен в соответствии с ISO 14971.

Оценка рисков включала: анализ рисков, характеристики, влияющие на безопасность, потенциальные опасности, потенциальный клинический вред и сопутствующие серьезные последствия, анализ соотношения клинического риска и пользы. На основе проведенного анализа были выявлены все выявленные и ожидаемые опасности и связанные с ними риски и сокращены до приемлемых уровней.

Принципы метода исследования

После добавления коллагена в плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP), взятую у здорового человека, адгезия тромбоцитов возникает с помощью активации рецептора коллагена GPIIb/IIIa и рецептора GPVI. Вследствие этого возникает высвобождение гранул тромбоцитов, выработка тромбоксана A2 и активация тромбоцитов. Поскольку индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов преимущественно зависит от этих вторичных медиаторов, то имеется латентная фаза между добавлением коллагена и возникновением агрегации тромбоцитов. Коллаген, имеющийся в субэндотелии сосудов, играет важную роль в гемостазе при поражении сосудов. Коллаген является матрицей, вызывающей адгезию тромбоцитов, и действует как устойчивый фактор активации тромбоцитов.

При смешивании коллагена с PRP возникает агрегация тромбоцитов, и светопроницаемость плазмы PRP изменяется. Изменение светопроницаемости определяют и измеряют при длине волны 660 нм. После того как значения светопроницаемости в плазме PRP и бедной тромбоцитами плазме (PPP), установлены как 0 % и 100 % соответственно, коллаген добавляют в плазму PRP. Максимальная степень агрегации (%) рассчитывается по максимальной величине изменения светопроницаемости, вызванного агрегацией тромбоцитов, индуцированной коллагеном.

Состав и комплектация

1. Реагент коллаген (COL R) – 3 флакона:
0,8 мг/мл коллагена, полученного из конского сухожилия, после разведения.
2. Разбавитель коллагена (COL D) – 3 флакона.
3. Инструкция по применению.

Упаковка

Реагент коллаген (COL R) упакован во флаконы из прозрачного светлого стекла с белыми полипропиленовыми закручивающимися крышками. Разбавитель коллагена (COL D) упакован по 12 мл во флаконы из прозрачного светлого стекла с желтыми закручивающимися крышками. Реагент и разбавитель (по 3 флакона) укладываются во внешнюю упаковку из белого картона, коробки заклеиваются клейкой этикеткой.

Реагент	Внутренняя упаковка, флакон	Внешняя упаковка	
		Количество в упаковке, фл.	Размер (длина x ширина x высота), мм
Реагент Коллаген (R)	Стеклообразные флаконы с белыми РР закручивающимися крышками	3	120 x 90 x 65
Разбавитель коллагена (D)	Стеклообразные флаконы с желтыми РР закручивающимися крышками	3	

Маркировка

Маркировка внутренней упаковки компонентов содержит:

- наименование производителя;
- полное и сокращенное наименование изделия;
- объема флакона (для COL R: после восстановления);
- объем компонента (для COL D);
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- символ: «Медицинское изделие для диагностики in vitro»;
- CE маркировка;
- графический символ «SYSMEX»
- символ «Развести до» (для COL R);
- идентификационный номер.

Маркировка внешней упаковки содержит:

- наименование производителя;
- полное и сокращенное наименование изделия;
- объема флакона (для COL R: после восстановления);

- объем компонента (для COL D);
- состав (количество флаконов) реагентов;
- номер по каталогу;
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- символ: «Медицинское изделие для диагностики in vitro»;
- символ «Обратитесь к инструкции по применению»;
- CE маркировка;
- графический символ «SYSMEX»
- штрих код;
- символ «Развести»;
- идентификационный номер;
- надпись: «Sysmex зарегистрирован в управлении патентов и знаков США».

Маркировка производится на нескольких языках.

Дополнительная маркировка для Российской Федерации на русском языке включает:

- наименование медицинского изделия;
- номер регистрационного удостоверения;
- сведения об уполномоченном производителе на территории РФ.
- символ «Запрет на повторное применение»

Противопоказания

При использовании специально обученным персоналом и с учетом применения по назначению противопоказания не выявлены.

Возможные побочные действия

При использовании специально обученным персоналом и с учетом применения по назначению с соблюдением мер предосторожности побочные действия не выявлены.

Предупреждения и меры предосторожности

1. Этот реагент предназначен только для диагностики in vitro. Не использовать для других целей. Если реагент используется вне описанного назначения, правильная работа не может быть гарантирована.
2. При обращении с образцами крови примите соответствующие меры, чтобы избежать потенциального риска заражения.
3. В случае контакта реагента со ртом или глазами тщательно промойте их водой и обратитесь за медицинской помощью.
4. Флаконы для реагента являются хрупкими и могут треснуть или разбиться во время работы с ними. Будьте осторожны при обращении, особенно при открытии.
5. Используйте реагент в течение срока годности, обозначенного на этикетке.
6. Не смешивайте старый реагент со свежим.
7. Воздушные пузыри, образующиеся в реагенте, могут стать причиной неправильных результатов.
8. Обращайтесь с реагентом с осторожностью, чтобы предотвратить загрязнение микроорганизмами и пылью.
9. Не используйте флаконы с реагентами для других целей.
10. Ознакомление с инструкцией по применению является обязательным.
11. Используйте только образцы крови с цитратом.
12. Флаконы закрыты под вакуумом. Осторожно удалите пробку, чтобы избежать потери порошка при открытии флаконов или разведении реагента.

Дополнительное необходимое оборудование

- 0,9 % раствор хлорида натрия
- вода дистиллированная;
- перчатки медицинские диагностические;
- анализатор коагулометрический автоматический Сисмекс с подключенной функцией измерения агрегации тромбоцитов;
- кюветы конические, 4 мл
- мешалка для кювет;
- держатель;
- инструмент для установки мешалки для кювет;
- пластиковые или силиконизированные стеклянные пробирки с цитратом Na 3,2%;
- вакуумные системы для взятия крови с цитратом Na 3,2%;
- иглы для венепункции 21G и большего диаметра;
- центрифуга лабораторная (обеспечивающая центробежное ускорение 200g и 1500g);
- дозаторы пипеточные переменного объема;
- наконечники одноразовые.

Подготовка реагента

Выньте реагенты из холодильника и дайте им достичь комнатной температуры. Разведите реагент коллаген (COL R) с помощью 0,625 мкл дистиллированной воды и тщательно перемешайте (используя встряхиватель). Оставьте флакон на 30 мин (иногда перемешивая) для получения гомогенной суспензии (концентрация разведенного коллагена составляет 800 мкг/мл).

Разбавьте разведенный коллаген пятидесятикратно с помощью разбавителя коллагена (COL D) и разлейте в пробирки для использования (рабочая концентрация коллагена: 16 мкг/мл). Разбавленный коллаген необходимо использовать в течение 8 часов. Время растворения порошка не должно превышать 30 минут.

Первичное взятие, обработка и хранение образцов

Тестирование агрегации тромбоцитов сильно зависит от подготовки образцов. В отношении подготовки образцов следует соблюдать местные правила и принципы.

1. Отбор проб крови
 - (1) Отбор проб крови должен проводиться путем чистой венепункции с минимальным венозным застоем с использованием игл не менее 21 калибра. Все образцы с гемолизом in vitro отбрасывают.
 - (2) Используют только пластиковые или силиконизированные стеклянные пробирки с цитратом в качестве антикоагулянта (9 частей крови: 1 часть раствора цитрата натрия).
 - (3) После сбора крови осторожно перемешивают содержимое пробирки (-ок).
2. Центрифугирование
 - (1) Центрифугируют кровь при 200 g в течение 10 минут при комнатной температуре.
 - (2) Осторожно переносят PRP пластиковой пипеткой в пластиковую пробирку, избегая пузырей, переноса других клеточных компонентов.
 - (3) Хранят PRP в закрытой пробирке при комнатной температуре.
 - (4) Центрифугируют первичную пробирку еще раз при 1500 g в течение 15 минут.
 - (5) Переносят полученную PPP в пластиковую пробирку и хранят ее при комнатной температуре до использования.
3. Измерения агрегации тромбоцитов выполняют в течение 4 часов после забора крови.

Методика измерения

Данный набор адаптирован только для анализаторов Sysmex

одключенной функцией агрегации тромбоцитов.

Анализатор добавляет 20 мкл 0,9 % раствора NaCl к 140 мкл плазмы PRP, а интенсивность проходящего света с длиной волны 660 нм задается в качестве исходного значения (100 %).

2. 20 мкл разведенного коллагена добавляют к 140 мкл PRP (конечная концентрация коллагена: 2 мкг/мл) и измеряют изменение светопрозрачности при 660 нм. Анализатор вычисляет максимальную степень агрегации на основе интенсивности проходящего света.

Условия транспортирования и хранения

Данное медицинское изделие транспортируют в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта, при температуре окружающей среды.

Данное медицинское изделие следует хранить при температуре от +2°C до +8°C до окончания срока годности, указанного на этикетке.

Срок годности невскрытого реагента составляет 30 месяцев после изготовления

Хранение и срок годности после первого вскрытия

Таблица 1. Температура хранения и стабильность

Температура хранения	Стабильность
От 18 до 25 °C	24 часа
От 2 до 8 °C	28 дней

Методика контроля

Коммерческий контроль и калибратор не выпускаются.

Рекомендуется проверять каждую новую партию реагента с использованием образцов, собранных из здоровых доноров.

Интерпретация результатов

1. Результаты оценивают путем анализа кривой агрегирования и % максимальной агрегации. Они будут варьироваться в зависимости от типа прибора, каждая лаборатория должна определить собственные нормальные значения.

2. Результаты следует интерпретировать в зависимости от клинического состояния пациента, количества тромбоцитов, потенциальных влияний лекарств, образа жизни, питания и преданалитического этапа.

3. Патологические кривые должны быть подтверждены повторным тестированием.

Эксплуатационные характеристики

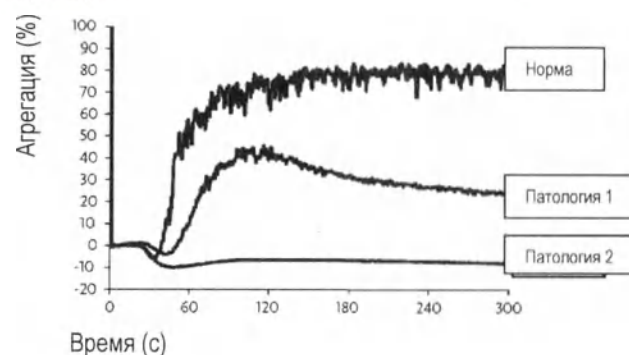
Таблица 2. Пример максимальной агрегации в норме и при патологии (%)

	Норма	Патология 1	Патология 2
Максимальная агрегация (%)	83,3	45,5	0,1

Патология 1: пациент, принимающий антитромбоцитарный препарат

Патология 2: пациент с болезнью Гланцмана

Рисунок 1. Пример нормальной и патологической кривых агрегации



Диапазоны нормальных биологических значений

Диапазоны нормальных биологических значений должны устанавливаться каждой лабораторией в реальных условиях работы.

Ограничения методики измерения

Использование этого реагента проверялось на анализаторах серии Сисмекс с функцией измерения агрегации тромбоцитов. Хайфен БиоМед не берет на себя ответственность за результаты анализа, полученные с использованием реагентов Хайфен БиоМед на невалидированных анализаторах, поэтому, если был изменен способ использования реагента, пользователь должен проверить правильную работу теста. Не обнаружено значимого влияния на результаты измерения на анализаторе CS для концентрации билирубина до 28 мг/дл, гемоглобина до 50 мг/дл и триглицеридов до 225 мг/дл. Если количество тромбоцитов меньше $150 \times 10^9/\text{л}$ или больше $480 \times 10^9/\text{л}$, результаты теста могут быть искажены.

Аналитические характеристики

Образец с высоким уровнем агрегации тромбоцитов – плазма PRP здорового донора;

Образец с низким уровнем агрегации тромбоцитов - плазма PRP с антиагрегантным препаратом (на уровне пика).

1. Чувствительность

Метод: измерение степени агрегации образца с высоким и с низким уровнем агрегации тромбоцитов, по 3 раза каждого, расчет разности максимальной степени агрегации (%) между образцами с высоким и с низким уровнем агрегации тромбоцитов.

Результаты:

- максимальная степень агрегации составляет 70 % или более при измерении образца с высоким уровнем агрегации тромбоцитов;

- разница максимальной степени агрегации между измеренными результатами образца с высоким уровнем агрегации тромбоцитов и с низким уровнем агрегации тромбоцитов составляет 15 % или более.

2. Точность

Метод: измерение степени агрегации образца с высоким и с низким уровнем агрегации тромбоцитов, по 3 раза каждого.

Результаты:

максимальная степень агрегации составляет 70 % или более для образца с высоким уровнем агрегации тромбоцитов и менее 70% для образца с низким уровнем агрегации тромбоцитов.

3. Воспроизводимость

Метод: измерение степени агрегации образца с высоким и с низким уровнем агрегации тромбоцитов, по 5 раз каждого,

...чет коэффициента вариации (CV, %) максимальной степени агрегации (%).

Результаты:

- коэффициент вариации (CV, %) при измерении образца с высоким показателем агрегации тромбоцитов составил 20% и менее;

- коэффициент вариации при измерении образца с низким показателем агрегации тромбоцитов составил 30% и менее.

4. Воспроизводимость между сериями (Lot-to-lot)

Метод: измерение образца с высоким уровнем агрегации тромбоцитов на 3-х сериях реагента, по 5 раз на каждой из трех серий, определение максимальной степени агрегации по всем 15 измерениям и расчет коэффициента вариации (CV, %) максимальной степени агрегации (%).

Результаты:

- воспроизводимые результаты максимальной степени агрегации на каждой из трех серий реагента, коэффициент вариации (CV, %) при измерении образца с высоким показателем агрегации тромбоцитов составил 20% и менее

Таблица 3. Воспроизводимость (повторяемость в пределах серии), пример для информации

	Ср.зн. максимальной степени агрегации (%)	Воспроизводимость в пределах серии (CV, %)
Норма	89,1	2,9
Патология	42,9	6,7

Расчет показателей произведен по 30 повторным измерениям.

Гарантии производителя

Производитель гарантирует, что реагент соответствует требованиям применимых национальных и международных стандартов. Производитель несет полную ответственность за работоспособность медицинского изделия только в том случае, если оно используется в соответствии с инструкциями, а его хранение и транспортировка осуществляются в соответствии с указанными условиями и правилами. Производитель гарантирует безопасность медицинских изделий, отсутствие недопустимого риска для здоровья человека, а также окружающей среды, если реагенты используются в соответствии с назначением и условиями, указанными производителем. Реагенты должны использоваться до окончания срока годности, указанного на упаковке.

Эта ограниченная гарантия заменяет любые другие явные или неявные гарантии, включая любые неявные гарантии применимости для коммерческого или любого другого использования. Производитель не несет ответственности за любые случайные, косвенные или преднамеренные материальные потери.

Однократность применения

Медицинское изделие предназначено только для однократного применения.

Очистка, дезинфекция, стерилизация

Изделие однократного применения, поставляется нестерильными, стерилизации не подлежит.

Требования к охране окружающей среды при применении медицинского изделия

При использовании согласно назначению и при соблюдении мер предосторожности, рекомендуемых производителем, реагент не является источником выделения вредных ве-

ществ, загрязняющих окружающую среду выше установленных норм.

Предупреждайте распространение и сток материала, если это возможно, не допускайте попадания в сточные воды.

Процедуры утилизации

Удаление отходов должно осуществляться в соответствии с национальными правилами и по согласованию с природоохранными ведомствами. Класс отходов присваивается в соответствии с национальными нормативными требованиями. Утилизируйте опасные или биологически инфицированные материалы в соответствии с требованиями вашего учреждения, федеральными и локальными требованиями. Оставшиеся образцы и отходы, получаемые в ходе различных этапов обработки образца, а также все компоненты медицинского изделия, входившие в контакт с биологическими образцами, следует утилизировать, используя дезинфицирующие средства в соответствии с национальными требованиями к безопасной работе с патогенными микроорганизмами и возбудителями паразитарных болезней, и требованиями по обращению с медицинскими отходами (на территории Российской Федерации - как отходы класса Б (эпидемически опасные) в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.2790-10)

Картонные коробки утилизируются как отходы класса А, просроченные реагенты и пустые флаконы - как отходы класса G. Упаковки должны быть полностью опорожнены.

Уничтожение осуществляется надлежащим образом лицензированными организациями на специализированных площадках в соответствии с требованиями, предусмотренными федеральными законами, и в соответствии с обязательными требованиями экологической безопасности, с использованием методов, согласованных с местными органами, ответственными за санитарно-эпидемиологическое благополучие населения.

Источники литературы

- (1) Born GV: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal.: Nature 1962, 194, 927-9.
- (2) Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P et al.: Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH: J Thromb Haemost 2013, 11, 1183-9.
- (3) Lawrie AS, Kobayashi K, Lane PJ et al.: The automation of routine light transmission platelet aggregation.: Int J Lab Hematol 2014, 36(4), 431-8.
- (4) CLSI. Platelet Function Testing by Aggregometry; Approved Guideline. CLSI document H58-A (ISBN 1-56238-683-2). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087 USA 2012.

Производитель

 **HYPHEN BioMed**
155 rue d'Eragny,
95000 Neuville-sur-Oise,
France (Франция)

Уполномоченный представитель производителя на территории Российской Федерации

Общество с Ограниченной Ответственностью «Сисмекс РУС» (ООО «Сисмекс РУС»)

Юридический адрес: 123290, Москва, 1 Магистральный тупик, 11, здание 10, этаж 2, помещение V, комнаты 1-23, 25-39

Почтовый адрес: 123290, г. Москва, 1-й Магистральный тупик,

м 11, строение 10, офис 1020

телефон: +7(495)781-67-72

Информация о продукции

Реагент «Ревохем Коллаген» (Revohem Collagen) Реагент

коллаген (COL R): 3 x 0,625 мл

Разбавитель коллагена (COL D): 3 x 12 мл

Перечень применимых международных нормативных документов/стандартов

Медицинское изделие соответствует требованиям следующих стандартов и директив:

Стандарт	Наименование стандарта
ISO 9001	Системы менеджмента качества. Требования
ISO 13485	Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Требования для целей регулирования
ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
EN 13641	Устранение или снижение риска заражения, связанного с лабораторными диагностическими реагентами
9 ноября 2004 г., приказ «NOR: SOCT0412152 A»	Паспорт безопасности химической продукции – часть 1: содержание – порядок разделов и передач
EN 18113-1	Изделия медицинские диагностические in vitro. Информация, поставляемая производителем (этикетирование). Часть 1. Термины, определения и общие требования
EN 18113-2	Изделия медицинские диагностические in vitro. Информация, поставляемая производителем (этикетирование). Часть 2. Диагностические профессиональные реактивы in vitro
EN 15223-1	Устройства медицинские. Символы, используемые на ярлыках медицинских устройств при маркировке и в предоставляемой информации. Часть 1. Общие требования
EN 13612	Лабораторная оценка технических характеристик медицинских устройств
EN 13640 EN ISO 23640	Медицинские изделия для диагностики In vitro. Оценка стабильности реагентов для диагностики in vitro
EN ISO 17511	Диагностика медицинских изделий "in vitro". Измерение количества в биологических образцах. Метрологическая прослеживаемость значений, присваиваемых калибраторам и контрольным материалам
Директива 98/79 CE	Директива 98/79/ЕС Европейского парламента и Совета от 27.10.1998 о медицинских изделиях для диагностики in vitro
Регламент (ЕС) #1069/2009	Санитарные нормы в отношении побочных продуктов животного происхождения и производных продуктов, не предназначенных для потребления человеком
EN 62366	Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
Регламент (ЕС) 1907/2006 REACH	Правила регистрации, оценки, разрешения и ограничения химических веществ (REACH)
Регламент (ЕС)	Классификация, маркировка и упаковка

Стандарт	Наименование стандарта
CLP: 1272/2008	веществ и смесей

Расшифровка символов маркировки

	Производитель
	Использовать до
	Код партии
	Медицинское изделие для in vitro диагностики
	Номер в каталоге
	Изделие соответствует европейским стандартам
	Температурный диапазон
	Обратитесь к инструкции по применению
	Развести до
	Запрет на повторное применение

Дата выпуска или пересмотра
02/2020

12


Российская Федерация

Город Москва.

Шестого июля две тысячи двадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-и/77-2020-

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью  лист(-а, -ов).

Е.Е. Прокошенкова

