

Notaire 11

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 ADP in Russia.

Product:

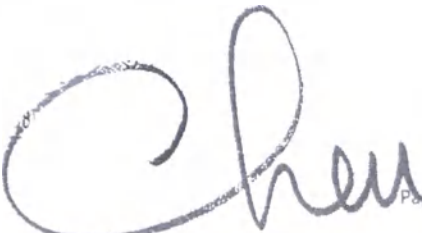
Product name	Ref. No.	Packaging size
Revohem TM ADP	AP200422	3 x 0.625 mL

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. *Claire Dunois*
apposée *c. dessus*
Paris, le *18 mai 2020*


Page 1 of 1

Name of the medical device for in vitro diagnostics

Revohem ADP, Reagent for the platelet aggregation testing

Intended use

For in vitro diagnostics

Measurement of platelet aggregation

Indication for use

Revohem ADP 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 ADP 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 Adenosine 5'-diphosphate (ADP) is added to the platelet rich plasma (PRP) from a healthy subject, it binds to P2Y1 and P2Y12 receptors present on platelets and induces platelet aggregation in two phases. First, ADP induces a primary wave of aggregation and if the stimulus is sufficiently strong, a secondary wave of aggregation arises when the platelet granules release their content: serotonin, fibrinogen, endogenous ADP, etc.

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

Medical Device Description

Components

Revohem ADP reagent, consisting of:

- Revohem ADP reagent - 3 vials, 160 μmol / L ADP (Adenosine 5'-diphosphate) after reconstitution.
- Instruction for use.

Packaging

Revohem ADP reagent is filled in the clear glass transparent vial with white screw-on caps. The reagents (3 vials) 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
ADP reagent	glass vials with white PP screwing caps	3	80 x 36 x 58

Labelling

Labelling of the inner packaging of the components contains:

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

The outer package labeling contains:

- Name and address of manufacturer; full and abbreviated name of the reagent;
 - Volume of the vial (After the reconstitution);
 - 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;
- Components (Number of vials);
- Registration certificate (MA) number;
- 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, Precautions and Test Method Restrictions

1. This reagent is intended for in vitro diagnostic use only. Do not use for other purposes. If the reagent is used outside the intended purpose, then proper operation cannot be guaranteed.
2. When handling blood samples, take appropriate measures to avoid the potential risk of infection.
3. If the reagent gets into eyes or mouth wash with water thoroughly and get medical advice.
4. Reagent vials are fragile and may crack or break during use. Be careful when handling, especially when opening.
5. Use the reagent within the expiration date displayed on the label.
6. Do not mix an old reagent with a new one.
7. Air bubbles in the reagent may lead to incorrect results.
8. Handle the reagent carefully to avoid contamination with microorganisms and dust.
9. Do not use the vials with reagents for any other purposes.
10. Always read the instruction for use before work with reagent.
11. Use only citrated blood samples.
12. Vials are closed under vacuum. Carefully remove the stopper to avoid loss of powder when opening the vials or diluting the reagent.

Additional equipment required

- 0.9% NaCl solution;
- Distilled water;
- Medical examination gloves;
- Sysmex automated coagulation analyser 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 ADP reagent 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 ADP is 160 $\mu\text{mol/L}$).

Dilute the reconstituted ADP tenfold with 0.9 % NaCl solution and dispense into a sample cup for use (working concentration of the ADP: 16 $\mu\text{mol/L}$). The diluted ADP must be immediately loaded on the analyser after dilution and be used within 8 hours.

Sample Type, Handling and Storage

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 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 ADP is added to 140 μL of PRP (Final concentration of ADP: 2 $\mu\text{mol/L}$) and the 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 °C to + 8 °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 °C	24 hours
From 2 to 8 °C	28 days
From -25 to -15 °C	2 months

The reconstituted ADP can be frozen to be used only once.

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
Maximum platelet aggregation (%)	83.2	49.8	0

Abnormal 1: a patient taking an antiplatelet drug
Abnormal 2: a patient with Glanzmann disease

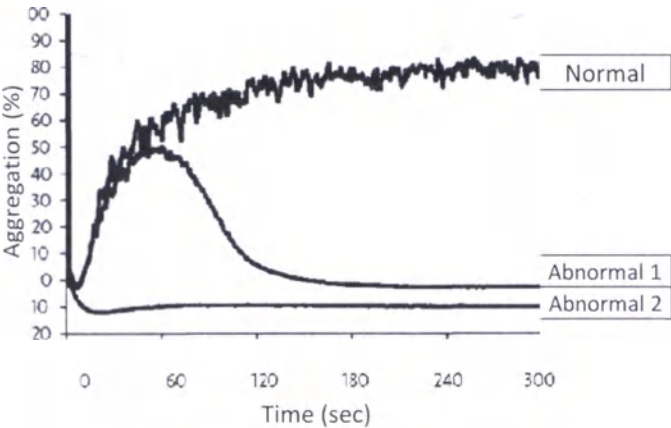


Figure 1. Example of normal and abnormal platelet aggregation curves

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. Hemolyzed samples should be discarded. No significant interference has been observed on CS analyser for bilirubin concentration up to 28 mg/dL and for triglycerides up to 187 mg/dL. If the number of platelets is less than $150 \times 10^9/L$ or greater than $480 \times 10^9/L$, 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 (Within-run) An example for information

	Mean maximal aggregation (%)	Within run repeatability (CV,%)
Normal sample	84.9	2.4
Abnormal sample	38.5	6.7

The results have been obtained from 30 repeated measurements.

Manufacturer’s warranties

The manufacturer guarantees that the reagent complies with the requirements of the applicable national and international standards. The manufacturer is solely and fully 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 SanPiS 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 2011, **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 1555-56238-683-2). 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 Manufacturer in the Russian Federation

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

Information on the product

Revohem ADP reagent

Revohem ADP reagent **RCNS 0.625 mL** × 3

List of the applicable International Documents/Standards

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

Standard	Title of Standard
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 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	Performance evaluation of in vitro diagnostic medical devices
EN 13640 EN ISO 23640	Laboratory assessment of the technical properties of the medical devices
EN ISO 17511	In vitro diagnostic medical devices. Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents
Directive 98/79 CE	In vitro diagnostic medical devices — Measurement of quantities in biological samples — Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials
Regulation (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
Regulation (EC) 1907/2006 REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)
Regulation (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/



Компания группы Сисмекс

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 АДФ (Revohem ADP) на территории России.

Продукт:

Наименование продукта	Каталожный №	Размер упаковки
Ревохем АДФ (Revohem ADP)	AP200422	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 (Angelique CHEN), нотариус г. Париж, настоящим заверяю подлинность подписи Клер Дюнуа (Claire DUNOIS) на прилагаемом документе Париж, 18 мая 2020 г.

/Подпись/

Ревохем АДФ

Наименование медицинского изделия для in vitro диагностики

Реагент для оценки агрегации тромбоцитов «Ревохем АДФ» (Revochem ADP)

Назначение

Предназначен для диагностики in vitro.
Для оценки агрегации тромбоцитов.

Показания к применению

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

Предназначенный пользователь

Пользователями являются квалифицированные профессиональные медицинские работники, в условиях клинико-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

Когда аденозин 5'-дифосфат (АДФ) добавляют к богатой тромбоцитами плазме (PRP) от здорового субъекта, он связывается с рецепторами P2Y1 и P2Y12 на тромбоцитах и индуцирует агрегацию тромбоцитов в две фазы. Сначала АДФ индуцирует первичную волну агрегации, и если стимул достаточно силен, возникает вторичная волна агрегации, когда гранулы тромбоцитов экскретируют содержимое: серотонин, фибриноген, эндогенный АДФ и т. д.

После того как значения светопропускания в PRP (богатой тромбоцитами плазме) и в бедной тромбоцитами плазме (PPP), задаются как 0 % и 100 %, соответственно, АДФ добавляют к PRP. Затем тромбоциты начинают агрегироваться, светопропускание PRP изменяется. Изменение пропускания света измеряют на длине волны 660 нм.

Максимальная степень агрегации (%) рассчитывается по максимальной величине изменения светопропускания, вызванного агрегацией тромбоцитов, индуцированной АДФ.

Описание медицинского изделия

Состав и комплектация

Реагент «Ревохем АДФ» (Revochem ADP), в составе:

- реагент Revochem ADP - 3 флакона,
- 160 мкмоль/л АДФ (аденозин 5'-дифосфат) после разведения.
- инструкция по применению.

Упаковка

Реагент Revochem ADP упакован во флаконы из прозрачного светлого стекла с белыми закручивающимися крышками. Реагенты (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 АДФ	Стеклоплавные флаконы с белыми РР закручивающимися крышками	3	80 x 36 x 58

Маркировка

Маркировка внутренней упаковки компонентов содержит:

- наименование производителя;
- полное и сокращенное наименование изделия;
- объем компонента;
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- символ: «Медицинское изделие для диагностики in vitro»;
- символ токсичности;
- СЕ маркировка;
- графический символ «SYSMEX»
- символ «Развести»;
- идентификационный номер.

Маркировка внешней упаковки содержит:

- наименование и адрес производителя;
- полное и сокращенное наименование реагентов;
- объем после разведения компонентов;
- состав (количество флаконов) реагентов;
- номер по каталогу;
- номер серии;
- срок годности;
- условия хранения;
- символ: «Медицинское изделие для диагностики in vitro»;
- символ токсичности;
- заявления об опасности;
- символ «Обратитесь к инструкции по применению»;
- СЕ 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;
- состав (комплектация);
- 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, меры предосторожности и ограничения метода

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. Чтение инструкции 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 и материалы

- Раствор хлорида натрия 0,9%;
- 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 температуры в помещении. Разведите реагент АДФ 0,625 мл дистиллированной воды и тщательно перемешайте (используя встряхиватель). Оставьте флакон на 30 минут (со случайным перемешиванием), чтобы получить гомогенную суспензию (концентрация разведенного АДФ составляет 160 мкМоль/л). Время растворения порошка не должно превышать 30 мин.

Разбавляют разведенный АДФ в десять раз раствором 0,9% NaCl и разливают в пробирки для использования (рабочая концентрация АДФ: 16 мкМоль/л). Разбавленный АДФ должен быть немедленно после разведения загружен в анализатор и использован в течение 8 часов.

Тип образца, 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 реагент адаптирован только для анализаторов серии Сисмекс с подключенной функцией агрегации тромбоцитов.

1. Анализатор добавляет 20 мкл 0,9 % раствора NaCl к 140 мкл PPP, а интенсивность прошедшего света на длине волны 660 нм задается в качестве базовой линии (100 %).
2. 20 мкл разведенного АДФ добавляют к 140 мкл PRP (конечная концентрация АДФ: 2 мкМоль/л) и измеряют изменение светопропускания при 660 нм. Анализатор вычисляет максимальную степень агрегации из интенсивности прошедшего 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
От -25 до -15 °C	2 месяца

Разведенный АДФ может быть заморожен для использования только один раз.

Методика контроля

Коммерческий контроль и калибратор не выпускаются.
Рекомендуется проверять каждую новую партию реагента с использованием образцов, собранных из здоровых доноров.

Интерпретация результатов

- Результаты оценивают путем анализа кривой агрегирования и % максимальной агрегации. Они будут варьировать в зависимости от типа прибора, каждая лаборатория должна определить собственные нормальные значения.
- Результаты следует интерпретировать в зависимости от клинического состояния пациента, количества тромбоцитов, потенциальных влияний лекарств, образа жизни, питания и преаналитического этапа.
- Патологические кривые должны быть подтверждены повторным тестированием.

Эксплуатационные характеристики

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

	Норма	Патология 1	Патология 2
Максимальная степень агрегации (%)	83,2	49,8	0

Патология 1: пациент, принимающий антиагрегантный препарат
Патология 2: пациент с болезнью Гланзмана

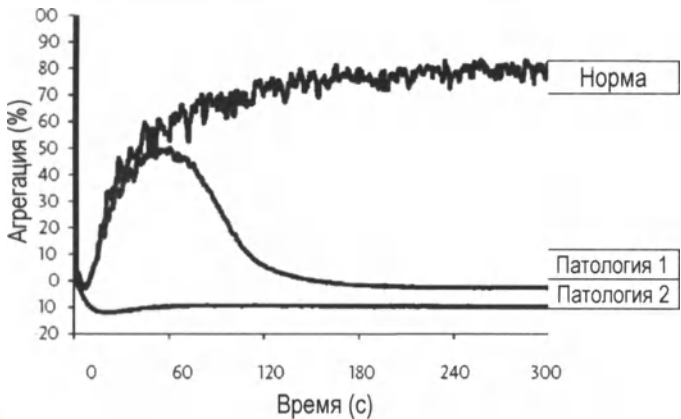


Рисунок 1. Пример нормальной и патологических кривых агрегации

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. HYPHEN BioMed не берет на себя ответственность за результаты анализа, полученные с использованием реагентов HYPHEN BioMed на невалидированных анализаторах, поэтому, если был изменен способ использования реагента, пользователь должен проверить правильную работу теста. Липемические и гемолизированные образцы могут влиять на агрегацию тромбоцитов. Образцы с гемолизом отбрасывают. Не обнаружено значимого влияния на результаты измерения на анализаторе CS для концентрации билирубина до 28 мг/дл и триглицеридов до 187 мг/дл.

Если количество тромбоцитов меньше 150 × 109/л или больше 480 × 109/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.

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 ниже 70% для образца с низким уровнем агрегации тромбоцитов.

3. Воспроизводимость (неточность в пределах измерения)

Метод: измерение степени агрегации образца с высоким и с низким уровнем агрегации тромбоцитов, по 5 раз каждого, расчет 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 измерения). Пример для ознакомления

	Максимальная степень агрегации (%)	Внутри запуска (CV,%)
Образец с высоким уровнем агрегации тромбоцитов (нормальный образец)	84,9	2,4
Образец с низким уровнем агрегации тромбоцитов	38,5	6,7

Расчет показателей произведен по 30 повторным измерениям

Гарантии производителя

Производитель гарантирует, что реагент Revohem ADP 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 веществ, 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.

Литературные ссылки:

- (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»)

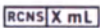
Юридический адрес: 123290, Москва, 1 Магистральный тупик, 11, здание 10, этаж 2, помещение V, комнаты 1-23, 25-39

Почтовый адрес: 123290, г. Москва, 1-й Магистральный тупик, дом 11, строение 10, офис 1020

Телефон: +7(495)781-67-72

Информация о продукте

Реагент «Ревохем АДФ» (Revohem ADP)

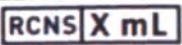
Реагент Revohem  0,625 мл
ADP

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

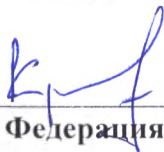
Стандарт	Наименование стандарта
	диагностическими реагентами
9 ноября 2004 г., приказ «NOR: SOCT0412152 A»	Паспорт безопасности химической продукции – часть 1: содержание – порядок разделов и передач
EN 18113-1	Изделия медицинские диагностические in vitro. Информация, поставляемая производителем (этикетирование). 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/EC Европейского парламента и Совета от 27.10.1998 о медицинских изделиях для диагностики in vitro
Регламент (EC) #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 (EC) REACH	Правила регистрации, оценки, разрешения и ограничения химических веществ (REACH)
Регламент (EC) CLP: 1272/2008	Классификация, маркировка и упаковка веществ и смесей

	Обратитесь к инструкции по применению
	Развести до
	Запрет на повторное применение

Дата выпуска или пересмотра
02/2020

Расшифровка символов маркировки

	Производитель
	Использовать до
	Код партии
	Медицинское изделие для in vitro диагностики
	Номер в каталоге
	Изделие соответствует европейским стандартам
	Температурный диапазон



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-н/77-2020-

06-0521

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 12 лист(-а.-ов).

Е.Е. Прокошенкова

