

Подтверждение подписи № 3402

Я, нижеподписавшаяся Галина Федоровская, нотариус, № лицензии 2991604 настоящим подтверждаю, что сегодня 20.07.2022 предстал/а/и передо мной в моей конторе, расположенной по адресу: г. Иерусалим, ул. Шамай 15, господин/жа/да

1. ШАЛМИЕВ ГАВРИЕЛЬ

Лично мне знакомый/ая/, которая/ый удостоверял/а свою личность в соответствии с удостоверением личности 306428681 выданным 05.02.91 в гор. Холон

Я убедилась, что г-н/г-жа/г-да полностью понял/а/ли смысл совершаемого действия и подписался/лась/лись по своей воле на документе, который/е присоединен/ы и обозначен/ы буквой/номером А. Таким образом, я подтверждаю подпись г-на/г-жи/г-под

1. ШАЛМИЕВА ГАВРИЕЛЯ

Своей печатью и подписью.
Дата 20.07.22
Госпошлина 191 шек. включая н.д.с.

Подпись

Печать

אימות חתימה מס' 3402

אני הח"מ גלינה פדורובסקי נוטריון בעל רישיון מספר 2991604 מאשר כי 20.07.2022 ניצבה בפני במשרדי שבמען/בכתובת שמאי 15 ירושלים

. מר(ת). שלמייב גבריאל

המוכרת/לי באופן אישי/ שזהותו/ה הוכחה לי על פי תעודת זהות / פספורט של ר"פ מולדובה- שם המדינה 306428681 תעודה ציבורית מספר שהונפקה ביום 05.02.91

ושוכנעתי כי הניצבת/בפני הבנה מלאה את משמעות הפעולה וחתם/ה מרצונו/ה החופשי על המסמך המצורף והמסומנים באות / מספר א'.

לראיה אני מאמת את חתימתו(ה) (ס) של

1. מר (ת) שלמייב גבריאל

בחתימת ידי ובחותמי

היום 20.07.2022

שכר בסך 191 כולל מע"מ

חתימה

חותם הנוטריון



ПТВЕРЖДАЮ
Вице-президент и менеджер
по маркетингу
Гавриель Исаакиевич



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

медицинского изделия

Набор реагентов иммунохроматографический комбинированный для экспресс-обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal Gold)) производства Novamed Ltd. (Новамед Лтд.), Израиль

Наименование медицинского изделия

Набор реагентов иммунохроматографический комбинированный для экспресс-обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal Gold)) – Далее по тексту – Изделие.

Назначение

Изделие предназначено для быстрого качественного определения нуклеокапсидного антигена коронавируса SARS-CoV-2; антигена вируса гриппа A+B; антигена респираторно-синцитиального вируса человека RSV в мазках из носоглотки человека иммунохроматографическим методом.

Область применения – клиническая лабораторная диагностика.

Функциональное назначение – вспомогательное средство в диагностике COVID-19, вируса гриппа A+B; респираторно-синцитиального вируса человека RSV.

Применение изделия не имеет популяционных и демографических ограничений.

Потенциальные потребители

Изделие предназначено только для профессионального применения. Проведение анализа должно осуществляться квалифицированным персоналом – специалистами в области клинической лабораторной диагностики.

Показания, противопоказания, побочное действие

Показания. Набор реагентов может быть использован для лабораторного обследования лиц с симптомами острой респираторной инфекции в качестве средства прямой этиологической диагностики COVID-19; вируса гриппа A+B; респираторно-синцитиального вируса человека RSV. Результат тестирования не должен использоваться в качестве единственного основания для диагностики COVID-19; вируса гриппа A+B; респираторно-синцитиального вируса человека RSV.

Противопоказаний к использованию в рамках установленного назначения не имеет.

Побочные действия, связанные с применением набора, отсутствуют.

Сведения об изделии

Каталожный номер (REF): R-6517

Набор реагентов рассчитан на проведение 25 определений.

Набор выпускается в нестерильном виде, за исключением зондов-тампонов для забора проб из носоглотки (Disposable swab), входящих в состав изделия (стерилизованы этилен-оксидом).

Набор реагентов предназначен для одноразового использования, не требует стерилизации и не требует повторной стерилизации или дезинфекции для зонд-тампона для забора проб из носоглотки (Disposable swab), входящего в состав изделия. Набор реагентов техническому обслуживанию и ремонту не подлежит.

Состав медицинского изделия

- 1.Тест-кассета «COVID-19/Influenza A+B/RSV One-step Assay» (в индивидуальной упаковке с влагопоглотителем) – 25 шт.
- 2.Пробирка с крышкой-капельницей для обработки образцов – 25 шт.
- 3.Реагент для экстракции «COVID-19/ Influenza A+B/RSV» – 1 флакон 14 мл.
- 4.Стерильный зонд-тампон для забора проб из носоглотки (Disposable swab) – 25 шт.
- 5.Инструкция по применению – 1 шт.

Набор реагентов упакован в картонную коробку.

Принадлежности к Изделию отсутствуют.

Технические характеристики изделия

Тест-кассета «COVID-19/Influenza A+B/RSV One-step Assay» (в индивидуальной упаковке с влагопоглотителем)

Наименование	Характеристика/материал
Корпус тест-кассеты	Ударопрочный ABS полимер
Размер корпуса тест кассеты Длина x Ширина x Толщина, мм	$(80,10 \pm 0,5) \times (42,14 \pm 0,5) \times (5,90 \pm 0,5)$
Влагопоглотитель	Силикагель
Вес влагопоглотителя, г	$1 \pm 0,1$
Саше	Полиэстер, алюминий и полипропиленовая мембрана
Размер саше из фольги Длина x Ширина, мм	$(115 \pm 5) \times (70 \pm 5)$

Пробирка с крышкой-капельницей для обработки образцов

Наименование	Норма
Высота пробирки, мм	50 ± 1
Диаметр внутренней верхней части пробирки, мм	$10 \pm 0,2$
Внутренний диаметр нижней части крышки, мм	$5,5 \pm 0,1$
Общая высота крышки, мм	20 ± 1

Стерильный зонд-тампон для забора проб (Disposable swab)

Наименование	Характеристика/материал
Длина оси зонда (Общая длина зонд-тампона), мм.	145 ± 10
Диаметр тампона, мм.	$4 \pm 1,0$

Длина тампона, мм.	19 ± 4
Точка перелома (Длина отламываемой части ручки с тампоном), мм.	85 ± 10
Диаметр отламываемой части ручки в верхней части (под тампоном), мм.	1±0,05
Диаметр отламываемой части ручки в средней части, мм.	1,5±0,05
Диаметр отламываемой части ручки у основания, мм.	2,5±0,05
Диаметр основания ручки, мм.	2,5±0,05
Масса зонд-тампона в упаковке, г.	1,25±0,05
Масса зонд-тампона без упаковки, г.	0,4±0,05
Размеры blisterной упаковки, мм.	Длина 200 ± 10 Ширина 40 ± 5
Материал оси зонда	ПП-пластик Производитель Formosa Plastics Corporation, Polypropylene Division
Материал тампона	Нейлон Производитель ALPHA FLOCK SHUNDE LTD
Blisterная упаковка из полимерной пленки и бумаги (ПЭТ12 / ПЭ35и диализная бумага)	Производитель Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd, Китай

Вид контакта: кратковременный контакт тампона со слизистой оболочкой носоглотки человека.

Примечание: лот зонд-тампона отличается от лота набора.

Картонная коробка набора (внешняя упаковка)

Наименование	Норма
Размер коробки Длина x Ширина x Толщина, мм	(200±10) x (140±5) x (95±5)

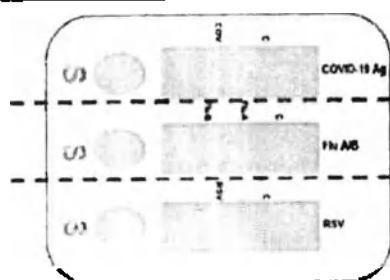
Время достижения устойчивых показателей теста

Результат следует учесть через 10 минут. Не интерпретировать результат через 15 минут.

Критерий приемлемости: Время достижения устойчивых показателей теста составляет не более 10 минут.

Описание компонентов изделия

В Изделии используются некоторые биологические материалы, такие как козы антимышинные антитела, моноклональные антитела COVID-19, моноклональные антитела COVID-19. Ab-2, моноклональный Ab-1 гриппа А, моноклональный Ab-2 гриппа А, моноклональный Ab-1 гриппа В, моноклональный Ab-2 гриппа В, моноклональный Ab-1 для RSV, моноклональный Ab-2 для RSV. Все эти биологические материалы не представляют биологической опасности для человека. Лекарственные средства в Изделии отсутствуют. материалы человеческого происхождения в Изделии отсутствуют.



Экспресс-тест на антиген (Ag) COVID-19

Экспресс-тест на антиген (Ag) вируса гриппа A+B

Экспресс-тест на антиген (Ag) РСВ

Принцип экспресс-теста на антиген COVID-19 Ag

Экспресс-тест на антиген (Ag) COVID-19 – представляет собой тест, в котором реализуется непрямой иммуноанализ на основе мембранных полосок для обнаружения антигена COVID-19 в образцах мазков, взятых из носоглотки человека.

В области тестовой линии мембранной тест-полоски иммобилизованы моноклональные антитела Ab-2 к антигену COVID-19. После того, как образец биологического материала (мазок из носоглотки) помещают в лунку для образца, он взаимодействует с частицами, покрытыми моноклональными антителами Ab-1 к антигену COVID-19, которые нанесены в области абсорбирующего фильтра для образца. Эта смесь под действием капиллярных сил перемещается по длине тест-полоски и взаимодействует с иммобилизованными моноклональными антителами Ab-2 к антигену COVID-19. Если образец содержит антиген COVID-19, в области тестовой линии появится цветная линия, означающая положительный результат. Если образец не содержит антиген COVID-19, цветная линия в этой области не появится, что означает отрицательный результат. В качестве контроля процедуры в области контрольной линии всегда будет отображаться цветная линия, указывающая на то, что был добавлен надлежащий объем образца и произошло достаточное смачивание мембраны.

Принцип экспресс-теста на антиген гриппа A + B Ag

Комбинированный экспресс-тест на антиген (Ag) вируса гриппа A+B – это качественный непрямой иммуоферментный анализ на основе мембранной полоски для выявления антигена вируса гриппа A и антигена вируса гриппа B в образцах мазков, собранных из носоглотки. В соответствии с процедурой тестирования моноклональное антитело-2 (Ab-2) против вируса гриппа A было иммобилизовано в области линии тестирования A, а моноклональное антитело-2 (Ab-2) против вируса гриппа B было иммобилизовано в области линии тестирования B. После помещения образца мазка в лунку для образца он вступает в реакцию с частицами, покрытыми моноклональным антителом-1 (Ab-1) против вируса гриппа A и частицами, покрытыми моноклональным антителом-1 (Ab-1) против вируса гриппа B, которые были нанесены на прокладку для образца. Эта смесь хроматографически мигрирует по длине тест-полоски и взаимодействует с иммобилизованным моноклональным антителом-2 (Ab-2) против вируса гриппа A и моноклональным Антителом-2 (Ab-2) против вируса гриппа B. Если образец содержит антиген вируса гриппа A, в области тестовой полоски A появится цветовая линия, указывающая на положительный результат.

Если образец содержит антиген вируса гриппа B, в области тестовой полоски B появится цветовая линия, указывающая на положительный результат. Если образец не содержит антиген вируса гриппа A или антиген вируса гриппа B, цветовая линия не появится в области тестовой полоски A и тестовой полоски B, что указывает на отрицательный результат. В качестве процедурного контроля в области контрольной линии всегда будет появляться цветовая линия, указывающая на то, что был добавлен надлежащий объем образца и произошло смачивание мембраны.

Принцип экспресс-теста на антиген РСВ Ag

Экспресс-тест на антиген (Ag) РСВ - это качественный непрямой иммуноферментный анализ на основе мембранной полоски для выявления антигена РСВ в образцах мазков, собранных из носоглотки. В соответствии с процедурой тестирования моноклональное антитело-2 (Ab-2) РСВ было иммобилизовано в области линии тестирования РСВ. После помещения образца мазка в лунку для образца он вступает в реакцию с частицами моноклонального антитела-1 (Ab-1) РСВ, нанесенными на прокладку для образца. Эта смесь хроматографически мигрирует по всей длине тест-полоски и взаимодействует с моноклональным Антителом-2 (Ab-2) к вирусу РСВ. Если образец содержит антиген РСВ, в области тестовой полоски РСВ появится цветовая линия, которая свидетельствует о положительном результате. Если образец не содержит антиген РСВ, то в области тестовой линии РСВ цветовая линия не появится, которая укажет на отрицательный результат. В качестве процедурного контроля в области контрольной линии всегда будет появляться цветовая линия, указывающая на то, что был добавлен надлежащий объем образца и произошло смачивание мембраны.

Анализируемые образцы

Биологическим материалом для исследования является мазок из носоглотки человека. Исследованию подлежит как нативный носоглоточный мазок, так и мазок, помещенный в вирусную транспортную среду.

Рекомендации по сбору образца

Открыть упаковку с зондом-тампоном и взять тампон за ручку. Вынуть тампон из обертки, не касаясь его кончика, во избежание загрязнения. Ввести тампон в ноздрю, осторожно протолкнуть его до тех пор, пока он не достигнет носоглотки или не почувствуется сопротивление, поворачивать тампон не менее 15 секунд, а затем медленно извлечь тампон из ноздри.

Хранение и транспортировка образцов

Для получения наиболее точных результатов рекомендуется проанализировать образец мазка сразу после отбора. Для хранения зонд-тампон с взятым образцом биоматериала следует поместить в чистую пластиковую пробирку с информацией о пациенте, которую необходимо хранить при температуре 15-30 °С не более 1 часа или при температуре 2-8 °С не более 24 часов до проведения тестирования. Не помещайте зонд-тампон с взятым образцом биоматериала обратно в оригинальную упаковку от зонда-тампона.

Если образцы нужно транспортировать, они должны быть помещены в транспортную среду* в соответствии с инструкцией по применению транспортной среды и упакованы в соответствии с национальными нормами, регулирующими транспортировку этиологических агентов инфекционных заболеваний.

В Российской Федерации взятие, транспортирование и хранение исследуемого материала осуществляется согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории», утвержденным Роспотребнадзором, и Рекомендациям «Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований», одобренным профильной комиссией Минздрава России по клинической лабораторной диагностике 30.05.2013. При обращении анализируемого биологического материала и проведении исследований следует также руководствоваться Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» в действующей версии, а также рекомендациями протокола диагностики и лечения гриппа действующей версией, выпущенной Национальной комиссией здравоохранения и

аналогичными документами регламентирующими транспортирование и хранение исследуемого материала в зависимости от рассматриваемой инфекции.

Дополнительное оборудование и материалы, необходимые при работе с изделием, не входящие в комплект поставки

- 1) Таймер.
- 2) Дозаторы со сменными одноразовыми наконечниками, обеспечивающие взятие жидкости в объеме 350 мкл.
- 3) Перчатки медицинские.
- 4) Транспортная система со средой для вирусов, например, Система транспортная ГЕМ со средой для вирусов*, (РЗН 2021/14357), производства ООО «ГЕМ», Россия (при необходимости).

Проведение тестирования

Перед тестированием довести тест-кассеты, образец и другие реагенты до комнатной температуры (18-25 °C).

Процедура анализа при использовании нативного носоглоточного мазка

1. Капнуть 10 – 12 капель (около 0,5 мл) реагента для экстракции в пробирку для обработки образцов, затем при помощи зонд-тампона осуществить забор образца у пациента (см. раздел «Рекомендации по сбору образца»), поместить зонд-тампон с образцом в пробирку с реагентом для экстракции и оставить на 1 минуту.
2. Сжать стенку пробирки пальцами, повернуть зонд-тампон в пробирке не менее 6 раз, чтобы максимально растворить образец в реагенте для экстракции, затем отжать зонд-тампон о стенки пробирки и удалить его из пробирки.
3. Надеть капельницу на пробирку.
4. Открыть тест-кассету непосредственно перед использованием и положить ее горизонтально. После вскрытия упаковки тест-кассету допускается использовать в течение 60 минут.
5. Перевернуть пробирку для обработки образца вертикально, задержать на расстоянии 1-1,5 см над лункой для образца (S) и капнуть в нее 2-3 капли. Не прикасаться к тест-кассете кончиком капельницы! Аналогичным образом внести исследуемый образец в две другие лунки для образца (S).
6. Подождать, пока все контрольные линии (C) окрасятся в красный цвет. Результат следует учесть через 10 минут. Не интерпретировать результат через 15 минут.

Процедура анализа при использовании носоглоточного мазка, взятого в транспортную среду для вирусов

1. Отобрать 350 мкл транспортной среды*, содержащей внесенный в нее образец для исследования, с помощью калиброванной микропипетки и добавить в пробирку для обработки образцов.
2. Капнуть содержимое флакона реагента для экстракции 10 – 12 капель (около 0,5 мл) в ту же пробирку. Осторожно встряхнуть пробирку, смешивая образец с экстракционным реагентом.
3. Выполнить шаги 3-6 процедуры анализа, описанной выше.

Хранение и транспортировка биологического образца в вирусной среде осуществляется согласно инструкции на медицинское изделие «Система транспортная ГЕМ со средой для вирусов» (РУ № РЗН 2021/14357) производства ООО «ГЕМ»

Примечание: При использовании «Система транспортная ГЕМ со средой для вирусов» (РУ № РЗН 2021/14357) производства ООО «ГЕМ», Россия, зонд-тампон с исследуемым образцом (мазок из носоглотки) помещается в пробирку, содержащую 2 мл транспортной среды. При этом определить разбавление образца не представляется возможным, поскольку нельзя измерить объем взятого образца.

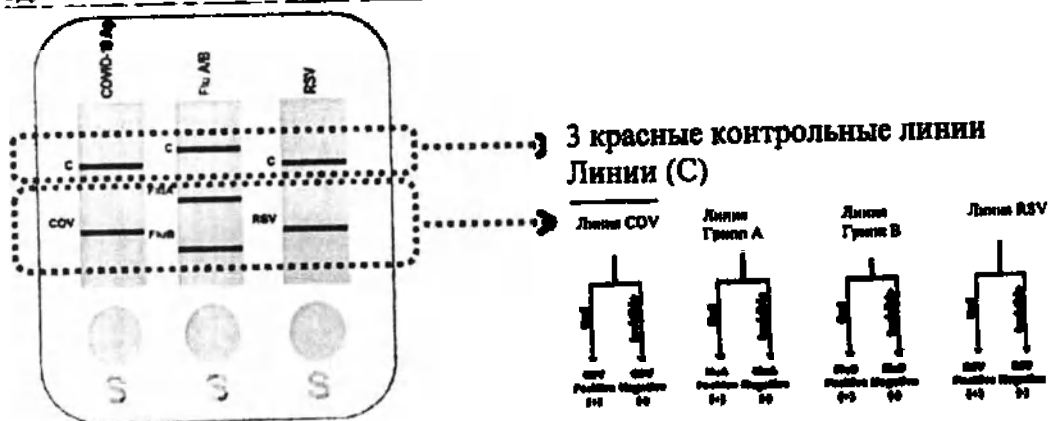
Для проведения анализа 350 мкл транспортной среды, содержащей внесенный в нее образец для исследования, необходимо смешать с 350 мкл реагента для экстракции. Т.е. происходит дополнительное разбавление образца, которое тоже не представляется возможным рассчитать, поскольку неизвестна исходная концентрация образца.

При этом происходящее при использовании транспортной среды разбавление образца не влияет на результаты анализа, что было доказано при проведении клинико-лабораторных испытаний. Очевидно, в процессе хранения биоматериала происходит более полное высвобождение аналита из зонд-тампона, что компенсирует разбавление образца.

Интерпретация результатов

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (+)

Все три контрольные линии (линия C) окрасились в красный цвет, и по крайней мере одна из линий COV, Flu A, Flu B и RSV окрасилась в красный цвет.



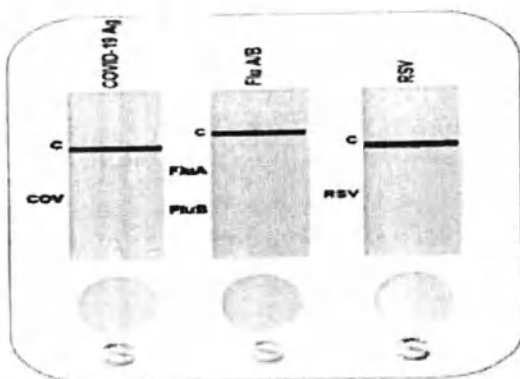
1 Линия COV: COVID-19

2 Линия Грипп А и Грипп В

3 Линия RSV: респираторно-синцитиальный вирус

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ (-)

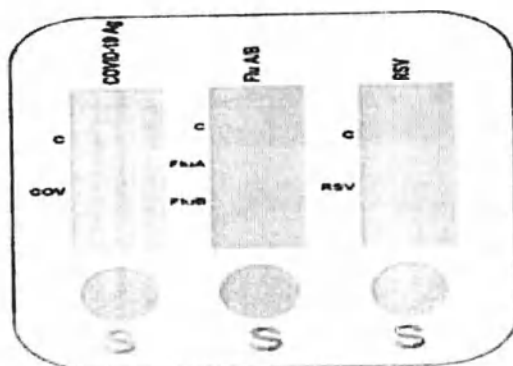
Все три контрольные линии (линия C) окрасились в красный цвет, а линии COV, Flu A, Flu B и RSV остались неокрашенными.



НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Тест недействителен, если одна из контрольных линий (линия C) осталась неокрашенной в течение пяти минут, несмотря на то, окрасились или нет линии COV, Flu A, Flu B и RSV.

Проверьте процедуру испытания и повторите испытание с новой тест-кассетой.



Примечание. Интенсивность окрашивания линий COV, Flu A, Flu B и RSV будет варьировать в зависимости от концентрации антигена SARS-CoV-2 (COVID-19); вируса Гриппа А и Гриппа В; респираторно-синцитиального вируса, присутствующего в образце, поэтому любой оттенок красного окрашивания в тестовой области следует считать положительным результатом. Отрицательный результат теста означает, что антиген одного из возбудителей не содержится в образце в концентрации выше предела обнаружения. Следовательно, отрицательный результат не исключает наличие возбудителя и не должен использоваться в качестве единственного основания для постановки диагноза.

Если недействительный результат анализа (отсутствие окрашивания контрольной линии (C)) повторяется после повторного проведения тестирования, обратитесь к уполномоченному представителю производителя на территории Российской Федерации.

Меры предосторожности и ограничения

- Класс потенциального риска применения медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: 3.
- Только для профессиональной диагностики *in vitro*.
- Не использовать набор реагентов по истечении срока годности.
- Тест-кассета должна оставаться в запечатанном пакете до тех пор, пока не используется. Анализ необходимо провести в течение 60 минут после вскрытия запечатанного пакета.

- Не использовать, если пакет с тест-кассетой поврежден или имеются признаки протечки флакона реагента для экстракции.
- Все образцы следует рассматривать как потенциально опасные, и с ними следует обращаться так же, как с инфекционными агентами.
- Положительный результат при использовании Изделия будет указывать только на присутствие антигена COVID-19 или Гриппа А и Гриппа В или респираторно-синцитиального вируса RSV в образцах мазков. Ни количественное значение, ни скорость увеличения количества антигена возбудителей не могут быть определены с помощью этого качественного теста.
- Тесты на антигены менее чувствительны, чем молекулярные тесты, выявляющие вирусные нуклеиновые кислоты. Если уровень антигена в образце ниже предела обнаружения теста, может быть получен отрицательный результат теста. Если результат теста отрицательный, а клинические симптомы сохраняются, рекомендуется провести дополнительное тестирование с использованием другой тест-кассеты. Отрицательный результат не исключает возможности заражения COVID-19; Гриппа А и Гриппа В; респираторно-синцитиального вируса RSV. Результаты тестирования с применением набора реагентов не следует использовать в качестве единственного критерия диагностики инфекций соответствующих болезней.
- Положительные результаты анализов не исключают сопутствующие инфекции другими патогенами.
- Отрицательные результаты тестов не являются основанием для исключения других вирусных или бактериальных инфекций, не связанных с представленными для тестирования.
- Количество антигена в носоглотке может уменьшаться во время болезни. Образцы, взятые через 7 дней после появления симптомов, с большей вероятностью будут отрицательными. Следует предполагать отрицательные результаты у пациентов, у которых симптомы проявлялись более 7 дней, и при необходимости подтверждать их молекулярными тестами.
- Неправильный сбор, хранение, обращение или транспортировка образца мазка может привести к ошибочным результатам.

Контроль качества

В анализ включен процедурный контроль. Красная линия, появляющаяся в области контроля (С), рассматривается как внутренний процедурный контроль. Она подтверждает достаточный объем образца и правильное проведение процедуры.

Функциональные характеристики Изделия

Функциональные характеристики экспресс-теста на антиген SARS-CoV-2 (COVID-19)

Предел обнаружения (LOD)

Предел обнаружения антигена SARS-CoV-2 (COVID-19) подтвержден как 50 ЦПД₅₀/мл.

Воспроизводимость и повторяемость

Для оценки воспроизводимости исследовано по 10 наборов из трёх партий. Исследование проведено тремя операторами в трех разных лабораториях. Повторяемость была определена путем дублированного исследования каждого образца. Полученные результаты продемонстрировали 100% внутрисерийную и межсерийную воспроизводимость и 100% повторяемость результатов.

Специфичность в отношении перекрестной реактивности

При испытании образцов, перечисленных ниже, перекрестной реактивности не наблюдалось.

Наименование возбудителя	Концентрация
Аденовирус	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Bordetella pertussis	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Candida albicans	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Chlamydia pneumoniae	$1,0 \times 10^6$ БОЕ/мл
Enterovirus/Coxsackie virus B4	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Haemophilus influenzae	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Коронавирус человека HKU1	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Коронавирус человека 229E	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Коронавирус человека NL63	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Коронавирус человека OC43	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Метапневмовирус человека (hMPV)	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Вирус парагриппа человека 1	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Вирус парагриппа человека 2	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Вирус парагриппа человека 3	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Вирус парагриппа человека 4	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Вирус гриппа А	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Вирус гриппа В	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл
Legionella pneumophila	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Mycobacterium tuberculosis	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Mycoplasma pneumoniae	$1,0 \times 10^6$ Ед/мл
Объединенный назальный смыв человека	нет данных о концентрации
Респираторно-синцитиальный вирус	$1,0 \times 10^5$ БОЕ/мл
Риновирус	$1,0 \times 10^5$ БОЕ/мл
Staphylococcus aureus	$1,0 \times 10^6$ орг./мл

Интерференция

Исследование возможной интерференции, проведенное производителем, показало, что вещества, представленные в таблице ниже, в использованной концентрации не оказывают мешающего влияния на работу набора реагентов.

Интерферирующее вещество	Концентрация
Азостина гидрохлорид	5% по объему
Бензокаин	0,15% по объему
Будесонид	5% по объему
Кромолин	15% по объему
Дексаметазон	5% по объему
Эфедрин	15% по объему
Флюконазол	5% масса/объем
Флутиказона пропионат	5% по объему
Фурацилин	1% по объему
Кетотифен	15% по объему
Ментол	0,15% по объему
Муцин	2% масса/объем
Мупироцин	0,25% масса/объем

Оксиметазолин	15% по объему
Фенол	15% по объему
Фенилефрин	15% по объему
Натрия хлорид	5% по объему
Тамифлю (осельтамивира фосфат)	0,5% масса/объем
Тобрамицин	0,0004% масса/объем
Цельная кровь	1% по объему

Эффект высокой дозы («хук»-эффект)

Производителем показано, что при тестировании образцов, содержащих вирус SARS-CoV-2 в концентрации $1,0 \times 10^2$ ЦПД₅₀/мл $\sim 1,0 \times 10^6$ ЦПД₅₀/мл, не наблюдается потенциального эффекта высокой дозы.

Показатели чувствительности и специфичности при выявлении антигена SARS-CoV-2:

Результаты исследования мазков из носоглотки.

		Метод сравнения (ОТ-ПЦР)		
		Положительный	Отрицательный	Всего
Набор реагентов иммунохроматографический комбинированный для экспресс-обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal Gold))	Положительный	156	0	156
	Отрицательный	10	75	85
	Всего	166	75	241

Чувствительность: (95% ДИ) 93,98% (89,20% ~ 97,09%)

Специфичность: (95% ДИ) 100,00% (95,20% ~ 100,00%)

Функциональные характеристики экспресс-теста на антиген вирусов гриппа А + В **Предел обнаружения (LOD)**

Название вируса	Предел обнаружения (LOD)
Influenza Antigen A	12,2 ЦПД ₅₀ /мл
Influenza Antigen B	15,6 ЦПД ₅₀ /мл

Воспроизводимость и повторяемость

Для оценки воспроизводимости исследовано по 10 наборов из трёх партий. Исследование проведено тремя операторами в трех разных лабораториях. Повторяемость была определена путем дублированного исследования каждого образца. Полученные результаты продемонстрировали 100% внутрисерийную и межсерийную воспроизводимость и 100% повторяемость результатов.

Специфичность в отношении перекрестной реактивности

При испытании образцов, перечисленных ниже, перекрестной реактивности не наблюдалось.

Наименование возбудителя	Концентрация	Грипп А	Грипп В
Аденовирус	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Bordetella pertussis	$1,0 \times 10^6$ кл./мл	-	-
Candida albicans	$1,0 \times 10^6$ кл./мл	-	-
Chlamydia pneumoniae	$1,0 \times 10^6$ БОЕ/мл	-	-
Enterovirus/Coxsackie virus B4	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Haemophilus influenzae	$1,0 \times 10^6$ кл./мл	-	-
Коронавирус человека HKU1	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Коронавирус человека 229E	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Коронавирус человека NL63	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Коронавирус человека OC43	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Метапневмовирус человека (hMPV)	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Вирус парагриппа человека 1	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Вирус парагриппа человека 2	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Вирус парагриппа человека 3	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Вирус парагриппа человека 4	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-
Грипп А	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	+	-
Грипп В	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	+
Legionella pneumophila	$1,0 \times 10^6$ кл./мл	-	-
Mycobacterium tuberculosis	$1,0 \times 10^6$ кл./мл	-	-
Mycoplasma pneumoniae	$1,0 \times 10^6$ Ед/мл	-	-
Объединенный назальный смыв человека	нет данных о концентрации	-	-
Респираторно-синцитиальный вирус	$1,0 \times 10^5$ БОЕ/мл	-	-
Риновирус	$1,0 \times 10^5$ БОЕ/мл	-	-
Staphylococcus aureus	$1,0 \times 10^6$ кл./мл	-	-
SARS-CoV-2 (COVID-19)	$1,0 \times 10^5$ ЦПД50/мл	-	-

Интерференция

Исследование возможной интерференции, проведенное производителем, показало, что вещества, представленные в таблице ниже, в использованной концентрации не оказывают мешающего влияния на работу набора реагентов.

Интерферирующее вещество	Концентрация	Грипп А	Грипп В
Азостина гидрохлорид	5% по объему	-	-
Бензокаин	0,15% по объему	-	-
Будесонид	5% по объему	-	-
Кромолин	15% по объему	-	-
Дексаметазон	5% по объему	-	-
Эфедрин	15% по объему	-	-
Флюконазол	5% масса/объем	-	-
Флутиказона пропионат	5% по объему	-	-
Фурацилин	1% по объему	-	-
Кетотифен	15% по объему	-	-
Ментол	0,15% по объему	-	-
Муцин	2% масса/объем	-	-
Мупироцин	0,25% масса/объем	-	-
Оксиметазолин	15% по объему	-	-
Фенол	15% по объему	-	-
Фенилефрин	15% по объему	-	-
Натрия хлорид	5% по объему	-	-
Тамифлю (осельтамивира фосфат)	0,5% масса/объем	-	-
Тобрамицин	0,0004% масса/объем	-	-
Цельная кровь	1% по объему	-	-

Эффект высокой дозы («хук»-эффект)

Производителем показано, что при тестировании образцов, содержащих вирус Гриппа А+В в концентрации $1,0 \times 10^2$ ЦПД₅₀/мл $\sim 1,0 \times 10^6$ ЦПД₅₀/мл, не наблюдается потенциального эффекта высокой дозы.

Показатели чувствительности и специфичности при выявлении антигена вируса гриппа А:

Результаты исследования мазков из носоглотки.

		Метод сравнения (ОТ-ПЦР)		
		Положительный	Отрицательный	Всего
Набор реагентов иммунохроматографический комбинированный для экспресс-обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal Gold))	Положительный	153	0	153
	Отрицательный	6	82	88
	Всего	196	82	241

Чувствительность: (95% ДИ) 96,23% (91,97% ~ 98,60%)

Специфичность: (100% ДИ) 100,00% (95,60% ~ 100,00%)

Показатели чувствительности и специфичности при выявлении антигена вируса гриппа В:

Результаты исследования мазков из носоглотки.

		Метод сравнения (ОТ-ПЦР)		
		Положительный	Отрицательный	Всего
Набор реагентов иммунохроматографический комбинированный для экспресс-обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal Gold))	Положительный	146	0	146
	Отрицательный	4	91	95
	Всего	150	91	241

Чувствительность: (95% ДИ) 97,33% (93,31% ~ 99,27%)

Специфичность: (100% ДИ) 100,00% (96,03% ~ 100,00%)

Функциональные характеристики экспресс-теста на антиген РСВ

Предел обнаружения (LOD)

Название вируса	Предел обнаружения (LOD)
RSV	4,53 ЦПД ₅₀ /мл

Воспроизводимость и повторяемость

Для оценки воспроизводимости исследовано по 10 наборов из трёх партий. Исследование проведено тремя операторами в трех разных лабораториях. Повторяемость была определена путем дублированного исследования каждого образца. Полученные результаты продемонстрировали 100% внутрисерийную и межсерийную воспроизводимость и 100% повторяемость результатов.

Специфичность в отношении перекрестной реактивности

При испытании образцов, перечисленных ниже, перекрестной реактивности не наблюдалось.

Наименование возбудителя	Концентрация
Аденовирус	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Bordetella pertussis	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Candida albicans	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Chlamydia pneumoniae	$1,0 \times 10^6$ БОЕ/мл
Enterovirus/Coxsackie virus B4	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Haemophilus influenzae	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Коронавирус человека HKU1	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Коронавирус человека 229E	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Коронавирус человека NL63	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Коронавирус человека OC43	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Метатневмовирус человека (hMPV)	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Вирус парагриппа человека 1	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл
Вирус парагриппа человека 2	$1,0 \times 10^5$ ЦПД ₅₀ /мл

Вирус парагриппа человека 3	$1,0 \times 10^3$ ЦПД ₅₀ /мл
Вирус парагриппа человека 4	$1,0 \times 10^3$ ЦПД ₅₀ /мл
Грипп А	$1,0 \times 10^3$ ЦПД ₅₀ /мл
Грипп В	$1,0 \times 10^3$ ЦПД ₅₀ /мл
Legionella pneumophila	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Mycobacterium tuberculosis	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
Mycoplasma pneumoniae	$1,0 \times 10^6$ Ед/мл
Объединенный назальный смыв человека	нет данных о концентрации
Риновирус	$1,0 \times 10^3$ БОЕ/мл
Staphylococcus aureus	$1,0 \times 10^6$ кл./мл
SARS-CoV-2 (COVID-19)	$1,0 \times 10^3$ ЦПД ₅₀ /мл

Интерференция

Исследование возможной интерференции, проведенное производителем, показало, что вещества, представленные в таблице ниже, в использованной концентрации не оказывают мешающего влияния на работу набора реагентов.

Интерферирующее вещество	Концентрация
Азостина гидрохлорид	5% по объему
Бензокаин	0,15% по объему
Будесонид	5% по объему
Кромолин	15% по объему
Дексаметазон	5% по объему
Эфедрин	15% по объему
Флюконазол	5% масса/объем
Флутиказона пропионат	5% по объему
Фурацилин	1% по объему
Кетотифен	15% по объему
Ментол	0,15% по объему
Муцин	2% масса/объем
Мупироцин	0,25% масса/объем
Оксиметазолин	15% по объему
Фенол	15% по объему
Фенилефрин	15% по объему
Натрия хлорид	5% по объему
Тамифлю (осельтамивира фосфат)	0,5% масса/объем
Тобрамицин	0,0004% масса/объем
Цельная кровь	1% по объему

Эффект высокой дозы («хук»-эффект)

Производителем показано, что при тестировании образцов, содержащих вирус RSV в концентрации $1,0 \times 10^2$ ЦПД₅₀/мл $\sim 1,0 \times 10^6$ ЦПД₅₀/мл, не наблюдается потенциального эффекта высокой дозы.

Показатели чувствительности и специфичности при выявлении антигена РСВ:

Результаты исследования мазков из носоглотки.

		Метод сравнения (ОТ-ПЦР)		
		Положительный	Отрицательный	Всего
Набор реагентов	Положительный	92	0	92

Иммунохроматографический комбинированный для экспресс-обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal Gold))	Отрицательный	4	145	149
	Всего	96	145	241

Чувствительность: (95% ДИ) 95,83% (89,67% ~ 98,85%)

Специфичность: (100% ДИ) 100,00% (97,49% ~ 100,00%)

Данные по результатам испытаний в Российской Федерации:

Предел обнаружения (LOD)

Название вируса	Предел обнаружения (LOD)
SARS-CoV-2	50 ЦПД ₅₀ /мл
Вирус гриппа А	1,25 lg ID ₅₀ /мл
Вирус гриппа В	1:16 ГАЕ/мл
PCB	4,53 ЦПД ₅₀ /мл

Диагностическая чувствительность набора реагентов по выявлению антигена SARS-CoV-2 составила: 97,87 % (97,8 % – 97,87 % с доверительной вероятностью 95%).

Диагностическая чувствительность набора реагентов по выявлению антигена вируса гриппа А составила: 98,75 % (98,67 % – 98,75 % с доверительной вероятностью 95%).

Диагностическая чувствительность набора реагентов по выявлению антигена вируса гриппа В составила: 100 % (99,92 % – 100 % с доверительной вероятностью 95%).

Диагностическая чувствительность набора реагентов по выявлению антигена PCB составила: 98,86 % (98,78 % – 98,86 % с доверительной вероятностью 95%).

Диагностическая специфичность набора реагентов (в отношении COVID-19, гриппа А и В, PCB) составила: 100 % (99,96 % – 100 % с доверительной вероятностью 95%).

Перекрестная реактивность

По результатам испытаний на территории Российской Федерации продемонстрировано отсутствие перекрестной реакции с возбудителями других респираторных инфекций: вирусы парагриппа 1-4 типа, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, Legionella pneumophila, Haemophilus influenza, SARS-CoV-2 (кроме исследования на антиген SARS-CoV-2 в испытуемом наборе), вирусом гриппа А (кроме исследования на антиген вируса гриппа А в испытуемом наборе), вирусом гриппа В (кроме исследования на антиген вируса гриппа В в испытуемом наборе), PCB (кроме исследования на антиген PCB в испытуемом наборе), Candida albicans, Staphylococcus aureus.

Эффект высокой дозы («хук-эффекта»)

Результаты испытаний на территории Российской Федерации подтвердили отсутствие эффекта высокой дозы («хук-эффекта») при исследовании вирусов в следующих

концентрациях: SARS-CoV-2 - 10^5 ЦПД₅₀/мл, вируса гриппа А - 5,0 lg ID₅₀/мл, вируса гриппа В - 1:32 ГАЕ, РСВ - 10^5 ЦПД₅₀/мл.

Интерференция

Испытания в Российской Федерации показали отсутствие влияния на результаты анализа следующих интерферирующих средств:

- гемоглобин (цельная кровь) в концентрации 1%;
- оксиметазолин в концентрации 15%;
- хлорид натрия в концентрации 5%;
- Дексаметазон - 5% по объему;
- Флутиказона пропионат - 5% по объему;
- Кетотифен - 15% по объему;
- Фенол - 15% по объему;
- Фенилэфрин - 15% по объему;
- Тамифлю (осельтамивира фосфат) - 0,5% масса/объем;
- Тобрамицин - 0,0004% масса/объем.

Воспроизводимость

Испытания в Российской Федерации показали 100 % внутрисерийную и межсерийную воспроизводимость и повторяемость результатов исследования.

Межлабораторная воспроизводимость результатов исследования

Результаты испытаний на территории Российской Федерации показали 100% межлабораторную воспроизводимость результатов исследования.

Условия применения, хранения и транспортировки

Условия хранения и транспортировки

Хранить изделие необходимо в оригинальной упаковке, защищенной от прямого солнечного света, в сухом, прохладном и хорошо проветриваемом помещении, вдали от продуктов питания и напитков, при температуре плюс (4 – 30) °С.

Транспортировать изделия следует транспортом всех видов в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида, в упаковке производителя при температуре плюс (4 – 30) °С, без замораживания.

Условия эксплуатации

Тест-кассету следует использовать в течение 60 минут после вскрытия упаковки.

Реагент для экстракции после первого вскрытия хранить при температуре (4 – 30) °С в течение срока годности набора.

Срок годности набора – 18 месяцев.

Порядок утилизации или уничтожения медицинского изделия

Утилизация медицинского изделия должна проводиться согласно действующему законодательству. При работе с набором реагентов в клинико-диагностической лаборатории образуются отходы, которые классифицируются и утилизируются в соответствии с требованиями микроорганизмами III и IV групп патогенности и возбудителями паразитарных болезней», СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий» в части требований к обращению с медицинскими

отходами. Использованные наборы относятся к классу В. Наборы, пришедшие в непригодность, в том числе в связи с истечением срока годности, и неиспользованные реактивы относятся к классу Б. Упаковка набора реагентов (коробка) относится к отходам класса А и утилизируется с бытовыми отходами. Отходы следует утилизировать через организации, имеющие лицензию на этот вид деятельности.

Перечень применяемых производителем стандартов

EN ISO 13485: 2016; EN ISO 18113-1; EN ISO 18113-2: 2011; EN ISO 15223-1: 2016
EN 13612: 2002; EN ISO 23640: 2015; EN 13641: 2002; EN ISO 14971: 2019; BS EN ISO 11607-1:2017; NCCLS.EP07-A2; ISO/TR 24971:2020.

Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует стабильность медицинского изделия до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Библиография

Christian Drosten M.D., Stephan Günther M.D., Wolfgang Preiser M.D., et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. 2003, 348(20):1967-1976.

Katoh Kazutaka, Rozewicki John, Yamada Kazunori D. MAFFT online service: multiple sequence alignment, interactive sequence choice and visualization. 2019, 20(4):1160-1166.

Kinloch Natalie N, Ritchie Gordon, Brumme Chanson J, et al. Suboptimal biological sampling as a probable cause of false-negative COVID-19 diagnostic test results. 2020.

Supriyo Chakraborty, Debojyoti Nag, Tarikul Huda Mazumder, et al. Codon usage pattern and prediction of gene expression level in Bungarus species. 2017, 604:48-60.

World Health Organization. WHO global influenza surveillance network: manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva: World Health Organization; 2011.

World Health Organization. WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis.

Green Book Chapter 27a Respiratory syncytial virus [DB/OL].
<https://assets.publishing.service.gov.uk/government/2015-9>.

Расшифровка графических символов, использованных в маркировке изделия

	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Запрет на повторное применение
	Использовать до		Обратитесь к инструкции по применению
	Изготовитель		Номер по каталогу

	Предел температуры		Код / номер партии
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Беречь от влаги / Хранить в сухом месте
	Не использовать при повреждении упаковки		Не допускать воздействия солнечного света
	Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов		Знак CE (знак соответствия основным требованиям директив ЕС и гармонизированным стандартам Европейского союза)
	Не стерилизовать повторно		Стерилизация оксидом этилена
	Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению		Не использовать повторно

Производитель: Novamed Ltd. (Новамед Лтд.)
Адрес: 19 Hartom St, Har Hotzvim Jerusalem 9777518 Israel
 19 Хартум Ст, Хар Хотзвим Иерусалим 9777518 Израиль

Уполномоченный представитель производителя: Общество с ограниченной ответственностью «ГЕМ» (ООО «ГЕМ»)
Адрес: 127083, Россия, г. Москва, ул. 8 Марта, д. 1, стр. 12, этаж 3, помещение XXV – комната 11
Тел.: 8 (495)612-43-12, 8 (495)613-86-63

**Перевод оттисков печатей на инструкции по применению медицинского изделия
Набор реагентов иммунохроматографический комбинированный для экспресс-
обнаружения антигена возбудителя COVID-19/Influenza A+B/RSV (Коллоидное
золото) (COVID-19/Influenza A+B/RSV Antigen Combo One-step Assay (Colloidal
Gold)) производства Novamed Ltd. (Новамед Лтд.), Израиль,
подпись на которой удостоверена нотариусом г. Иерусалим, Израиль,
Федоровской Галиной за № 3402,
дата: 20.07.2022 года.**

Галина Федоровская

/Подпись/

Печать нотариуса: НОТАРИУС ГАЛИНА ФЕДОРОВСКАЯ *

**Печать нотариуса на всем документе: НОТАРИУС ГАЛИНА
ФЕДОРОВСКАЯ ***

Тисненая печать нотариуса: НОТАРИУС ГАЛИНА ФЕДОРОВСКАЯ *

Галина Федоровская

/Подпись/

Печать нотариуса: НОТАРИУС ГАЛИНА ФЕДОРОВСКАЯ *

УТВЕРЖДАЮ

ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ И МЕНЕДЖЕР ПО МАРКЕТИНГУ

ГАВРИЕЛЬ ШАЛМИЕВ

20.07.2022

/Подпись/

**Круглая печать: НОВАМЕД ЛТД. * 19 Хартум Ст, Хар Хоцвим Иерусалим
9777518 Израиль * Тел.: 972-2-6781861, факс: 972-2-6781852.**

переводчик

Новикова Оксана Алексеевна

Hoff

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать восьмого июля две тысячи двадцать второго года

Я, Плотникова Анфиса Владимировна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Новиковой Оксаны Алексеевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 31/126-н/77-2022-16-38.

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



А.В. Плотникова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 21
(подпись один) листов

Российская Федерация

Город Москва



Двадцать восьмого июля две тысячи двадцать второго года

Я, Плотникова Анфиса Владимировна, нотариус города Москвы, свидетельствую
верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 31/126-н/77-2022-16-44.

Уплачено за совершение нотариального действия: 1320 руб. 00 коп.



А.В. Плотникова

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 22

(двадцать два) листов

Нотариус