



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung der nachstehenden Abschrift mit der mir vorliegenden Urschrift
beglaubige ich.

Mannheim, den **08. DEZ. 2023**



Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения карциноэмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CEA cobas e analyzers)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

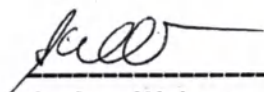
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 07 December 2023



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

REF			SYSTEM
07027079190*			cobas e 402
07027079214*	07027079500	300	cobas e 801

* Некоторые из указанных наборов реагентов имеются в продаже не во всех странах.

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
CEA	10003

Обратите внимание

Значение CEA, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. По этой причине в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать метод, используемый для определения CEA. Значения CEA, определенные в анализируемых образцах с использованием разных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной.

Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня CEA был изменен, то значения CEA, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммуноанализ для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения карциноэмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови человека. Данный тест также применяется для серийного измерения CEA, результаты которого используются при выборе тактики ведения пациентов с онкологическими заболеваниями.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Раковый эмбриональный антиген (CEA) представляет собой высокогликозилированную молекулу с молекулярной массой около 180 кДа.¹ CEA, как и AFP, относится к группе канцерофетальных антигенов, которые вырабатываются в период эмбрионального и внутриутробного развития. Предполагается, что CEA играет роль в ряде биологических процессов, включая клеточную адгезию, иммунитет и апоптоз.² После рождения выработка CEA подавляется и характеризуется низкой экспрессией в нормальных тканях взрослого человека.² Поэтому в крови здоровых взрослых людей могут наблюдаться только очень низкий уровень CEA.² Семейство генов CEA состоит из примерно 17 активных генов в 2 подгруппах. В первую группу входят CEA и перекрестно реагирующие неспецифические антигены (NCA); во вторую группу входят специфические для беременности гликопротеины (PSG).³ Высокие концентрации CEA часто встречаются при колоректальной аденокарциноме.⁴ Незначительное или умеренное повышение уровня CEA также может наблюдаться при доброкачественных заболеваниях кишечника, поджелудочной железы, печени и легких (т.е. цирроз печени, хронический гепатит, панкреатит, желчный колит, болезнь Крона).⁵ Кроме того, при интерпретации уровня CEA необходимо учитывать, что повышенные значения CEA могут наблюдаться у курильщиков.⁶ Определение уровня CEA не рекомендуется при онкоскрининге в общей популяции концентрации CEA в пределах диапазона нормальных значений не исключают возможного наличия злокачественного заболевания. Основными показаниями для определения уровня CEA является мониторинг лечения колоректальной карциномы, выявление рецидивов после лечения или хирургической резекции, а также определение стадии заболевания и оценка метастазирования.⁷

Перед операцией желательно выполнять измерение уровня CEA — он может обеспечить независимую прогностическую информацию, помочь в хирургическом лечении и служить базовым уровнем для последующих определений. Для пациентов с заболеванием II и III стадии уровень CEA следует измерять каждые 2-3 месяца не менее 3 лет после постановки

диагноза. Для мониторинга лечения прогрессирующего заболевания уровень CEA также следует проверять каждые 2-3 месяца.^{8,9} Антигены теста Elecsys CEA реагируют с CEA и с неспецифическим антигеном NCA-2.^{10,11} Перекрестная реактивность с NCA-2 была признана особенно полезной для раннего обнаружения метастазов и рецидива колоректального рака.¹²

Были охарактеризованы антигенные детерминанты CEA, а имеющиеся моноклональные антитела были отнесены к 5 группам эпитопов.^{2,11} Антитела, используемые в тесте Elecsys CEA, реагируют с эпитопами 2 и 5.

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения теста: 18 минут.

- 1-я инкубация: 6 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к CEA, и специфичное к CEA моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом¹³, вступают в реакцию с сформированным сэндвич-комплексом.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью PtoCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Три(2,2'-бис(4-метил-5-тиофенил)пропан-5-ил)метан (Ru(bpy)₃)³⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как CEA.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 16.0 мг;
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.
- R1 Анти-CEA-Ат-Биотин, 1 флакон, 21.0 мг;
Биотинилированные моноклональные анти-CEA антитела
(мышиньи/человеческие) 3.0 мг/л; фосфатный буфер
100 ммоль/л, pH 6.0; консервант.
- R2 Анти-CEA-Ат-Ru(bpy)₃³⁺, 1 флакон, 15.8 мг;
Моноклональное анти-CEA антитело (мышинье), меченное
рутениевым комплексом, 4.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л,
pH 6.5; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для *in vitro* диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциальным биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методиками.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:



Предупреждение

- H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.
H412 Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
P273 Не допускать попадания в окружающую среду.
P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

- P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.
P362 + P364 Снять загрязненную одежду и постирать ее перед следующим использованием.

Утилизация:

- P501 Утилизировать содержимое контейнера на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7580

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора реагента

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: Угловой коэффициент 0.9-1.1 + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 7 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Образцы можно замораживать не более 3 раз.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в переносных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азота.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор):

- REF 11731645322, CEA CalSet, 4 x 1.0 мл
 - REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, для 4 x 3.0 мл или REF 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
 - REF 07289001190, Diluent Universal, 36 мл, дилуент для разведения образца
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор cobas e
- Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:
- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
 - REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
 - REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
 - REF 06994302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
 - REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - REF 11296500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранящуюся при 2-8 °C) кассету cobas e на борту Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e.

Калибровка

Пропорциональность: этот метод был стандартизирован относительно стандартного образца 1-го международного стандартного препарата ВОЗ 73/601.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. кассеты cobas e rack, которая находилась на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 26 дней при использовании одной и той же кассеты cobas e rack на анализаторе
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольные материалы PresiControl Tumor Marker или PresiControl Universal.

Такие можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в нг/мл или в мкг/л).

1 нг/мл CEA соответствует 16,9 мМЕ/мл.

Ограничения — интерференции

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1130 мкмоль/л или ≤ 86 мг/дл
Гемоглобин	$\leq 0,621$ ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Бiotин	≤ 288 нмоль/л или ≤ 70 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: степень увеличения в пределах ± 1 нг/мл от исходного значения для образцов ≤ 10 нг/мл и $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 10 нг/мл.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях CEA до 200000 нг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны перечисленные ниже отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация нг/мл
Карбоплатин	1000
Цисплатин	225
Цифлофосамид	1000
Доксорубин	75
Этопозид	400
Фторурацил	500
Флутавид	1000
Метотрексат	1000
Митомидин	25
Тамоксифен	50
Таксол	5,5

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутинам. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0,3–1000 нг/мл (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как $< 0,3$ нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 1000 нг/мл (или до 50000 нг/мл для образцов с 50-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0,3 нг/мл

Предел обнаружения = 0,6 нг/мл

Предел количественного определения = 1,6 нг/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводится в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95% процентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$.

На основании руководства, представленного в протоколе EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), проведено

внутреннее исследование. По результатам этого исследования предел измерения холостой пробы и предел обнаружения составили:

Предел измерения холостой пробы = 0.134 нг/мл

Предел обнаружения = 0.269 нг/мл

Для установления предела количественного определения использовали ≥ 4 образцов сыворотки крови человека, измерения которых проводили в течение 5 дней, по 5 повторов в день на одном анализаторе. При коэффициенте вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$ предел количественного определения составил 0.403 нг/мл.

Разведение

Образцы с концентрациями CEA выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:50 (разведение осуществляется либо автоматически анализатором, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 20 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализатором программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

В исследованиях, выполненных с использованием теста Elecsys CEA с участием 352 здоровых добровольцев, были получены следующие результаты:

	Все участники		Некурящие (курящие в прошлом / никогда не курящие)		Курящие (в настоящее время)	
Возраст (лет)	20-69	40-69	20-69	40-69	20-69	40-69
95-й перцентиль (нг/мл)	4.7	5.2	3.8	5.0	5.5	6.5
N	352	203	242	154	110	49

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дубликах в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.663	0.0209	2.4	0.0227	2.6
Сыворотка крови человека 2	1.77	0.0486	2.8	0.0581	3.3
Сыворотка крови человека 3	3.77	0.0659	1.7	0.0823	2.2

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

	Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коэф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 4	522	10.8	2.1	12.1	2.3
Сыворотка крови человека 5	930	20.5	2.2	21.3	2.3
PreciControl TM ^a 1	4.96	0.0797	1.6	0.103	2.1
PreciControl TM2	47.6	0.710	1.5	0.979	2.1
PreciControl U ^a 1	4.63	0.0758	1.6	0.104	2.2
PreciControl U2	47.6	0.744	1.6	0.851	1.8

b) TM = Tumor Marker

c) U = Universal

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys CEA, REF 07027079190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys CEA, REF 11731629322 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 141

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 1.02x + 0.021$$

$$y = 1.01x + 1.09$$

$$r = 0.993$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.641 до 965 нг/мл.

При сравнении теста Elecsys CEA, REF 07027079190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys CEA, REF 07027079190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 139

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.979x + 0.183$$

$$y = 0.975x + 0.618$$

$$r = 0.984$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.468 до 986 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Исследования возможной перекрестной реактивности с гликотепинами из легких и печени не проводилось.

Список литературы

- 1 Thompson J, Zimmermann W. The carcinoembryonic antigen gene family: structure, expression and evolution. *Tumour Biol* 1988;9(2-3):63-63.
- 2 Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9(2):67-81.
- 3 Thompson JA. Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. *Tumour Biol* 1995;16:10-16.
- 4 Ballesta AM, Molina R, Fillella X, et al. Carcinoembryonic Antigen in Staging and Follow-up of Patients with Solid Tumors. *Tumour Biol* 1995;16:32-41.
- 5 Rubal Morell A. CEA serum levels in nonneoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7(3):160-166.
- 6 Fukuda I, Yamakado M, Kiyose H. Influence of Smoking on Serum Carcinoembryonic Antigen Levels in Subjects Who Underwent Multiphasic Health Testing and Services. *J Med Syst* 1996;22(2):89-93.

Elecsys CEA

cobas®

- 7 Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer. Is it clinically useful? Clin Chem 2001; 47(4): 624-630.
- 8 Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer 2003;39(6): 718-727.
- 9 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast and Ovarian Cancers. Clin Chem 2006;54(12): e11-e79.
- 10 Kuroki M, Haruno M, Arakawa F, et al. Reaction profiles of seven enzyme immunoassay kits for carcinoembryonic antigen (CEA) analyzed with purified preparations of CEA and related normal antigens. Clin Biochem 1992;25:29-35.
- 11 Borner OP, Thrane-Steen K. Epitope group specificity of six immunoassays for carcino-embryonic antigen. Tumor Biol 1991;12:9-15.
- 12 Hanada H, Muggi S, Takeoka K, et al. Early detection of colorectal cancer metastasis and relapse by recognizing non-specific cross-reacting antigen 2 in commercial carcinoembryonic antigen assays. Clin Chem 2009;55(9):1747-1748.
- 13 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем для растворения
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2022, Roche Diagnostics

 0123

 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
☎ +800 5505 0006



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Постановка

Иммуноtest для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения карциноэмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови человека. Данный test также применяется для серийного измерения CEA, результаты которого используются при выборе тактики ведения пациентов с онкологическими заболеваниями. Электрохемилюминесцентный иммуноtest "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas c.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,6 нг/мл.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

Тест выявляет повышенные уровни СЕА в образцах крови и сыворотки, а не в органе. Антитела в тесте являются моноклональными антителами. Поэтому перекрестная реактивность с гликопротеинами из легких и печени маловероятна.

Кассета с реагентами протестирована на перекрестную реактивность с NCA I и NCA II (NCA - неспецифический перекрестно реагирующий антиген). Перекрестной реактивности не наблюдалось, анти тело в реагенте представляет собой моноклональное анти тело, перекрестная реактивность маловероятна.

Личейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 5 - 1000 нг/мл в пределах 90-110 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 10,5%

Тест на откритие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 и 2 находится в пределах 90-110%

Интерес

Интерсент	Диапазон концентраций нг/мл
20 %	100 - 300
50 %	380 - 590
80 %	680 - 890

PH

R1	5.8 - 6.2 (25 °C)
R2	6.3 - 6.7 (25 °C)
M	7.1-10% -7.4+10%

Плотность

R1	0,933-1,141 g/cm ³
R2	0,932-1,139 g/cm ³
M	0,909-1,111 g/cm ³ (20 °C)

Срок годности

Срок хранения невскрытой кассеты – до окончания указанного срока годности (максимально 18 месяцев с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке)

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения карциноэмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CEA cobas e analyzers).

Продукция Roip, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и ящиками. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош
Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031,
Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495)
229-62-64.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

УПАКОВКА

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем реагента во флаконе 16,0 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе не менее 21,0 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 15,8 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен
Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм $\pm 10\%$ x 22 мм $\pm 10\%$ x 110 мм $\pm 10\%$

Объем пустого флякона (максимальная вместимость флякона):
26 мл $\pm 10\%$

Толщина стенки флакона: не менее 0,75 мм

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ± 10%
 Ширина (всей крышки) 21,8 мм ± 10%
 Высота (всей крышки) 28,8 мм ± 10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.
Вес: 133 г ±10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

В соответствии с Регламентом EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Обратитесь к инструкции по применению		Медицинское изделие для диагностики in vitro
	Номер по каталогу		Код партии
	Изготовитель		Использовать до
	Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Предел температуры		Содержимого достаточно для проведения n тестов
	Вверх		QR – код
	Восклицательный знак		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

- Наименование
- Номер по каталогу
- Название и адрес изготовителя
- Страна происхождения
- Логотип изготовителя
- Кодовое обозначение опасностей: H317, H412
- Кодовое обозначение мер предосторожности: P261, P273, P280
- Кодовые обозначения ответных мер: P333 + P313, P362 + P364
- Кодовое обозначение мер при утилизации: P501
- Содержимое
- Содержимого достаточно для проведения n тестов (300)
- Объем реагента R1 во флаконе
- Объем реагента R2 во флаконе
- Объем реагента M во флаконе
- Медицинское изделие для диагностики in vitro
- Знак CE с идентификационным номером нотифицированного органа
- Предел температуры
- Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
- Восклицательный знак
- QR – код
- Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
- Уникальный идентификатор товара
- Код партии
- Использовать до
- Дата изготовления

26. Вверх

Маркировка кассеты с реагентами

- Наименование
- Номер по каталогу
- Содержимое
- QR-код
- Медицинское изделие для диагностики in vitro
- Код партии
- Использовать до
- ACN (номер теста)
- Содержимого достаточно для проведения n тестов (300)
- Предел температуры
- Кодовое обозначение опасностей: H317, H412
- Восклицательный знак
- Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения карциноэмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CEA cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № PЗН 2021/16238 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше).

Кат. номер 07027079190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Требования к охране окружающей среды**

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

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

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

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностика ГмбХ») разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностика ГмбХ»)) гарантирует, что реагенты в кассете соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. 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.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Модули иммунохимические cobas e:

cobas e 402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства «Рош Диагностика ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2023/20823 (состоит из модулей cobas c 303, cobas e 402).

cobas e 801:

- Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства «Рош Диагностика ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c 502/701/702 и cobas e 602/e 801).

- Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas про" (cobas pro), производства «Рош Диагностика ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764.

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения карциноэмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CEA CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства «Рош Диагностика ГмбХ», Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2021/16236.

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 08 декабря 2023 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

07027079500V6.0

Elecsys CEA

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения карциноэмбрионального антигена (СЕА) в сыворотке и плазме крови иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CEA cobas e analyzers)»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 07 декабря 2023 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Д-р Клаудия Фляйшер (Dr. Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid), Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

1. Томпсон Д., Циммерманн В. (Thompson J, Zimmermann W). "Семейство генов карциноэмбрионального антигена: структура, экспрессия и эволюция". Журнал "Биология опухоли" 1988;9(2-3):63-83.
2. Хаммарстрём С. (Hammarström S). "Семейство карциноэмбриональных антигенов (CEA): структуры, предлагаемые функции и экспрессия в нормальных и злокачественных тканях". Журнал "Семинары по онкобиологии" 1999;9(2):67-81.
3. Томпсон Д.А. (Thompson JA). "Молекулярное клонирование и экспрессия членов семейства генов карциноэмбрионального антигена". Журнал "Биология опухоли" 1995;16:10-16.
4. Баллеста А.М., Молина Р., Филелла К. (Ballesta AM, Molina R, Filella X) и др. "Карциноэмбриональный антиген в стадировании и контроле пациентов с солидной опухолью". Журнал "Биология опухоли" 1995;16:32-41.
5. Руйбэл Морелл А. (Ruibal Morell A). "Уровни сыворотки CEA при ненеопластических заболеваниях". "Международный журнал биологических маркеров" 1992;7(3):160-166.
6. Фукуда И., Ямакадо М., Кийосе Х. (Fukuda I, Yamakado M, Kiyose H). "Влияние курения на уровень карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови у исследуемых, которые прошли многопрофильное тестирование и обследование". "Журнал медицинских систем" 1998;22(2):89-93.
7. Даффи М.Д. (Duffy MJ). "Карциноэмбриональный антиген как маркер колоректального рака. Является ли он клинически полезным?" Журнал "Клиническая химия" 2001;47(4): 624-630.
8. Даффи М.Д., Ван Дейлен А., Хэглунд К. (Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C) и др. "Клиническая полезность биохимических маркеров при колоректальном раке: Руководящие принципы Европейской группы по маркерам опухолей (EGTM)". "Европейский журнал о раке" 2003;39(6):718-727.
9. Стурджен К.М., Даффи М.Д., Стенмэн У.Х. (Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH) и др. "Руководящие принципы Национальной академии клинической биохимической лабораторной практической медицины для использования опухолевых маркеров в яичек, простаты, колоректального рака, рака молочной железы и яичников". Журнал "Клиническая химия" 2008;54(12):e11-e79.
10. Куроки М., Харуно М., Аракава Ф. (Kuroki M, Haruno M, Arakawa F) и др. "Профили реакции семи ферментных наборов иммуноанализов для карциноэмбрионального антигена (CEA), проанализированных с помощью очищенных препаратов CEA и связанных с ними нормальных антигенов". Журнал "Клиническая биохимия" 1992;25:29-35.
11. Бормер О.П., Тран-Стин К. (Bormer OP, Thrane-Steen K). "Специфичность группы эпитопов шести иммуноанализов на карцино-эмбриональный антиген". Журнал "Биология опухоли" 1991;12:9-15.
12. Ханада Х., Магги С., Такеока К. (Hanada H, Muggi S, Takeoka K) и др. "Раннее выявление метастазов колоректального рака и рецидива путем выявления неспецифического перекрестно-реактивного антигена 2 в коммерческих анализах на карциноэмбриональный антиген". Журнал "Клиническая химия" 2009;55(9):1747-1748.
13. В. Баблок, Х. Пассинг, Р. Бендер (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация

Город Москва

Двадцатого декабря две тысячи двадцать третьего года

Я, Бабушкин Максим Анатольевич, временно исполняющий обязанности нотариуса города Москвы Туминой Веры Андреевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

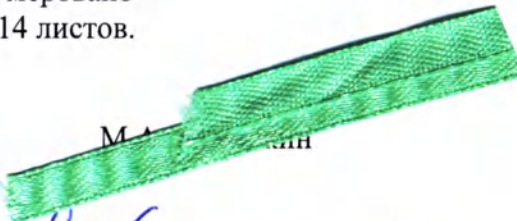
Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 9-2414.

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

М.А. Бабушкин



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 листов.



М.А. Бабушкин