

СТ-U.S.-IRMA REF

KIP0429



Инструкции за употреба

Български език



Моля, прочетете внимателно това ръководство за потребителя преди употреба.

Други преводи на настоящата инструкция за употреба могат да бъдат изтеглени от нашия уебсайт:

<https://www.DiaSource-diagnostics.com/>



DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue du Bosquet, 2
1348 Louvain-la-Neuve (Белгия)

ИСТОРИЯ НА ИНСТРУКЦИИТЕ ЗА УПОТРЕБА (ИЗУ)

Версия: 3.0

Дата: 23.06.2026 - Тази версия заменя всички предишни ръководства за употреба.

Промени в съдържанието в сравнение с предишната версия:

Номер на версия	Промени в сравнение с предишна версия
3	• Беше добавена информация за наличието на преводи на други езици.
2	• В Раздел 14 бяха добавени символите „Биологични продукти от животински произход“, „Продукти, получени от човешка кръв или плазма“ и „Дразнещи, сенсibiliзиращи, вредни“. • Предупрежденията (Раздел 9) бяха актуализирани. • Цветният квадрат, който присъства на етикета на компонентите, е добавен в Таблицата на компонентите в Раздел 4. • В Раздел 6 е добавена стабилността на образците, а разделът „Библиография“ е актуализиран. На мястото на текста е добавена таблица с историята на ИЗУ.
1	• Преструктурирани и преформулирани за по-голяма яснота и привеждане в съответствие с изискванията на „Регламента за медицинските изделия за ин витро диагностика“ (IVDR) (EC) 2017/746. • В съответствие с изискванията на IVDR е добавена информация/данни в разделите „Аналитични характеристики на работата“, „Клинични характеристики на работата“, „Предупреждения и предпазни мерки“, както и „Ограничения“. • Добавени са следните раздели: „Важна забележка“ и „Символи“. • Разделът „Библиография“ е актуализиран.

СТ-U.S.-IRMA KIP0429

Това изделие представлява имунорадиометричен анализ (IRMA) (система от епруветки с покритие от антитела) за количествено определяне на човешки калцитонин в човешки серум.

САМО ЗА ПРОФЕСИОНАЛНА УПОТРЕБА

ОСНОВНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА АНАЛИЗА

Принцип на анализа	имунорадиометричен
Вид на пробата	серум
Обем на пробата	200 µL
Време на инкубация	18 ± 1 часа при 2-8°C
Резултатите са дадени в	pg/mL
Линеен диапазон на директно измерване	8 - 700 pg/mL
Брой калибратори	6

УСЛУГИ DiaSource

Информация	info@ diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Обслужване на клиенти	customer.service@ diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Мениджъри на продукта	products.support@ diasource.be	

1. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Комплектът DiaSource CT-U.S.-IRMA е неавтоматизиран имунорадиометричен анализ (IRMA), предназначен да се използва за количествено измерване на калцитонин (CT) в човешки серум от обучени специалисти в медицински лаборатории.

Медицинското изделие за *ин витро* диагностика е предназначено да се използва за подпомагане на диагностиката, за наблюдение и за следоперативно проследяване на медуларен карцином на щитовидната жлеза (МКЩЖ).

Измерването на CT е полезно при пациенти с риск от МКЩЖ поради наследствени особености или с нодуларно заболяване на щитовидната жлеза, установено чрез палпация или ултразвук, както и при пациенти след тиреоидектомия.

2. ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

Медуларният карцином на щитовидната жлеза (МКЩЖ) е вид рак на щитовидната жлеза, който засяга С-клетките и е причина за 15% от всички смъртни случаи, свързани с рак на щитовидната жлеза (Thomas *et al.*, 2019; Leimbach *et al.*, 2021; Zarkesh *et al.*, 2022). Интересно е, че както здравите, така и неопластичните С-клетки отделят в кръвообращението калцитонин – 32-аминокиселинен полипептиден хормон, регулиращ калциевата хомеостаза (Pelizzo *et al.*, 2023; van Treijen *et al.*, 2000; Kiriakopoulos *et al.*, 2022).

Поради това и тъй като нивото на калцитонин и размерът на тумора са пряко пропорционални (Zarkesh *et al.*, 2022), калцитонинът се използва за подпомагане на диагностиката на МКЩЖ. Нивата на калцитонин под 10 pg/mL се смятат за надежден признак за отсъствие на каквото и да е С-клетъчно заболяване (Verbeek *et al.*, 2020; Garo *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), докато МКЩЖ възниква при 50% от случаите при 70 pg/mL (Piticchio *et al.*, 2023). И накрая, подозрението за метастатични заболявания започва от 500 pg/mL (Kiriakopoulos *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), което е близо до границата (466 pg/mL), при която има подозрение за МКЩЖ при провеждане на стимулиращи тестове (Fugazzola, 2023).

Освен това калцитонинът (и по-специално неговото време на удвояване) може да се използва и за наблюдение и следоперативно проследяване на МКЩЖ. Пациентът се смята за биохимично излекуван при следоперативни нива под 10 pg/mL, докато разпространението на персистиращо или рецидивиращо заболяване трябва да се подозира от 150 pg/mL (Costante и Meringolo, 2020; Garo *et al.*, 2022; Kiriakopoulos *et al.*, 2022). От друга страна, времето на удвояване под 0,5 години се свързва с 5-годишна преживяемост от 25%, докато 100% от пациентите са живи на 10-ата година, когато времето на удвояване е над 2 години (Costante и Meringolo, 2020).

Серумният калцитонин може да бъде надеждно измерен с помощта на имуноанализи, при условие че се използват „двуетапни“ анализи, които осигуряват максимално разпознаване на зрелия мономер на калцитонина спрямо другите изоформи, прекурсори или продукти на разграждане.

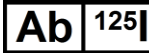
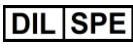
3. ПРИНЦИП НА ТЕСТА

Принципът на действие на имунорадиометричните анализи (IRMA) се основава на взаимодействието на радиомаркирани антитела с епитопи на целеви аналит. Такива тестове се използват за откриване на много ниски концентрации на целевия аналит. Към повърхността на реакционните епруветки се прикрепя първоантитяло (т.е. антитяло за улавяне), което има за цел да улови целевия аналит и да го локализира в реакционните епруветки. След това пробата, която трябва да се изследва, се добавя в епруветките, където целевият аналит (ако има такъв) се свързва с

улавящото антитяло. При следващата стъпка се добавя детектиращо (или маркирано) антитяло (маркирано с радиоактивен I-изотоп, ^{125}I), наречено индикатор, което също се свързва с анализа (с епитоп, различен от епитопа, разпознат от улавящото антитяло). След имунологичната реакция и образуването на имунокомплекс епруветките се промиват окончателно, за да се отстрани излишното несвързано антитяло. Гама лъчението, излъчвано от свързаните комплекси, е пряко пропорционално на концентрацията на анализа в пробата.

4. ПРЕДОСТАВЕНИ МАТЕРИАЛИ

Комплектът CT-U.S.-IRMA се състои от следните основни компоненти:

Име	Символ	Цвят и код	Произход	Описание	Възстановяване
Индикатор (йод ^{125}I Ab)				1 флакон (5,5 mL - 720 kBq) cAnti-CT- ^{125}I (моноклонално антитяло) в TRIS буфер с говежди серумен албумин (BSA), азид (<0,1%) и червено багрило.	Готово за употреба.
Епруветки с покритие				2 x 48 епруветки, покрити с анти-CT (моноклонално антитяло).	Готово за употреба.
Калибратор 0				1 флакон с лиофилизиран калибратор 0 в модифицирана човешка плазма с гентамицин.	Добавете 1 mL дестилирана вода.
РАЗРЕДИТ ЕЛ ЗА ПРОБИ				1 флакон с лиофилизиран разредител за проби (за разреждане на пробата) с гентамицин и тимол.	Добавете дестилирана вода (вижте обема на етикета).
Контрола 1				1 флакон с лиофилизирана контрола 1 в човешка плазма с гентамицин (вижте точните стойности на етикета).	Добавете 1 mL дестилирана вода.
Контрола 2				1 флакон с лиофилизирана контрола 2 в човешка плазма с гентамицин (вижте точните стойности върху етикетите на флаконите).	Добавете 1 mL дестилирана вода.

Калибратор и 1-N				5 флакона лиофилизирани калибратори (калибратори 1-5) в модифицирана човешка плазма с гентамицин (вижте точните стойности върху етикетите на флаконите).	Добавете 1 mL дестилирана вода.
КОНЦЕНТРИР АН РАЗТВОР ЗА ПРОМИВАНЕ				1 флакон с концентриран разтвор за промиване (TRIS-HCl).	Разредете 70 пъти дестилирана вода (използвайте магнитна бъркалка).

5. НЕПРЕДОСТАВЕНИ МАТЕРИАЛИ

Следните материали са необходими, но не са включени в комплекта:

- Вихров смесител
- Магнитна бъркалка
- Автоматична спринцовка от 5 mL (тип „Cornwall“) за промиване
- Аспирационна система (по избор)
- Може да се използва всеки гама-брояч, способен да измерва йод-125 (с минимален добив 70%)
- Дестилирана вода
- Пипети за доставяне на 50 μ L (препоръчва се използването на точни пипети с пластмасови накрайници за еднократна употреба)
- Пипети за доставяне на 200 μ L (препоръчва се използването на точни пипети с пластмасови накрайници за еднократна употреба)
- Пипети за доставяне на 1 mL (препоръчва се използването на точни пипети с пластмасови накрайници за еднократна употреба)

6. ВЗЕМАНЕ, БОРАВЕНЕ И ПОДГОТОВКА НА ПРОБИ

Трябва да се използват само следните видове проби: човешки серум

Операторът е отговорен за използването на правилните видове проби. **Спазвайте следните препоръки за боравене, обработка и съхранение на пробите:**

- Събирането на пробите се извършва в съответствие с Добрите практики в клиничната лаборатория (GCLP).
- Вземането на човешка кръв се извършва чрез венепункция в серумен сепаратор или епруветка с червен връх без антикоагулант.
- Човешките проби за изследване на калцитонин трябва да се транспортират до лабораторията върху лед.
- Човешкият серум трябва незабавно да се отдели от кръвните клетки, за предпочитане в хладилна центрофуга.
- Ако пробите не се изследват в същия ден, в който е взета кръвта, препоръчително е да се замразят до изследването.
- За да се даде възможност за повторно изследване на пробите, те трябва да се замразят на аликвотни части и всяка аликвотна част от пробата трябва да се изхвърли след първото размразяване (Soh & Aw, 2019; Perros *et al.*, 2014).
- Ако се очаква или е известно, че концентрацията на дадена проба е по-висока от най-концентрирания калибратор, тя трябва да се разрежи с разредителя за проби, така че концентрацията ѝ да попадне в интервала на измерване.

Стабилността на тези проби от човешки серум е дадена като индикация (Guder *et al.*, 2001):

Температура	Време
Околна среда (20 - 25°C)	4 часа
В хладилник (2 - 8°C)	1 ден
Замразени (за предпочитане) (-20°C)	1 година

7. УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ И СРОК НА ГОДНОСТ НА РЕАКТИВИТЕ

Преди отваряне или възстановяване всички компоненти на комплекта са стабилни до датата на изтичане на срока на годност, посочена на етикета, ако се съхраняват **при температура от 2 до 8°C**, въз основа на оценката на отклонението на измерваната величина, следвайки насоките на документ EP25 на Института за клинични и лабораторни стандарти (CLSI).

След първата употреба компонентите са стабилни до **датата на изтичане на срока на годност на комплекта** (посочена на етикета на комплекта), въз основа на оценката на отклонението на измерваната величина, следвайки насоките на документ EP25 на CLSI, ако се съхраняват и обработват както е посочено на долната **таблица**:

Компоненти	Температура на съхранение след първото отваряне	Указания за работа
Индикатор (йод 125 Ab)	2°C до 8°C	♦ Съхранявайте в оригиналния, добре затворен флакон.
Епруветки с покритие	NA	♦ Всяка епруветка може да се използва само веднъж. ♦ Останалите епруветки трябва да се съхраняват при температура от 2 до 8°C.
Калибратор 0	-15°C до -25°C	♦ Замразете веднага след употреба. Позволен е само един цикъл на замразяване и размразяване.
РАЗРЕДИТЕЛ ЗА ПРОБИ	-15°C до -25°C	♦ Замразете веднага след употреба. Позволен е само един цикъл на замразяване и размразяване.
Контрола 1	-15°C до -25°C	♦ Замразете веднага след употреба. Позволен е само един цикъл на замразяване и размразяване.
Контрола 2	-15°C до -25°C	♦ Замразете веднага след употреба. Позволен е само един цикъл на замразяване и размразяване.
Калибратори 1-N	-15°C до -25°C	♦ Замразете веднага след употреба. Позволен е само един цикъл на замразяване и размразяване.
КОНЦЕНТРИРАН РАЗТВОР ЗА ПРОМИВАНЕ	8°C до 25°C	♦ Пригответе пресен. ♦ Използвайте същия ден.

8. ПРОЦЕДУРА НА ТЕСТВАНЕ

ЦЕЛЕВИ ПОТРЕБИТЕЛИ

Изделието трябва да се използва само от обучени специалисти в медицински лаборатории, оборудвани с процедури за радиоактивна безопасност съгласно местните разпоредби.

СЪОБРАЖЕНИЯ ЗА КАЧЕСТВОТО

- Не използвайте комплекта или компонентите след датата на изтичането на срока на годност.
- Не смесвайте компоненти от различни партии на комплекта.
- Оставете всички реактиви на стайна температура (18°C до 25°C) за 15 минути, преди да ги използвате.
- Смесете добре всички реактиви и проби чрез леко разбъркване или завъртане.
- За да се избегне кръстосано замърсяване, използвайте чист накрайник за пипета за еднократна употреба за добавянето на всеки реактив и проба.
- Високопрецизните пипети или автоматизираното оборудване за пипетиране ще подобрят точността на анализа.
- Спазвайте времената за инкубиране.
- Подгответе калибрационна крива за всеки анализ, не използвайте данни от предишни анализи.
- Пробите от пациенти с концентрация над измервателния диапазон трябва да се оценяват като „надвишаващи най-концентрирания калибратор“. Резултатът не трябва да се екстраполира. Изследваната проба на пациента трябва да се разрежи и да се изследва отново.
- Пробите от пациенти с концентрация под границата за количествено определяне (LoQ) трябва да се оценяват като „стойност под LoQ“. Резултатът не трябва да се екстраполира.

ПОДГОТОВКА НА РЕАГЕНТИ

- **СТ-US - IRMA - Индикатор:**
Готово за употреба.
- **СТ-US - IRMA - Епруветки с Ab покритие:**
Готово за употреба.
- **СТ-US - IRMA - Калибратор 0:**
Добавете 1 mL дестилирана вода.
- **СТ-US - IRMA - Разрежител за проби:**
Добавете дестилирана вода (вижте обема на етикета).
- **СТ-US - IRMA - Контрола 1:**
Добавете 1 mL дестилирана вода.
- **СТ-US - IRMA - Контрола 2:**
Добавете 1 mL дестилирана вода.
- **СТ-US - IRMA - Калибратор 1-5:**
Добавете 1 mL дестилирана вода.
- **Commun - RIA/Elisa - Разтвор за промиване - CE:**
Разредете 70 пъти с дестилирана вода (използвайте магнитна бъркалка).

ПРОЦЕДУРА

1. Етикетирайте епруветките с покритие в два екземпляра за всеки калибратор, проба и контрола. За определянето на общото количество етикетирайте 2 епруветки без покритие.
2. Хомогенизирайте калибраторите, контролите и пробите. Дозирайте по 200 μL от всяко от тях в съответните епруветки.
3. Добавете 50 μL анти-СТ-125I (индикатор) във всички епруветки, включително и в епруветките без покритие за общото количество.
4. Разклатете внимателно с ръка поставката за епруветки, за да освободите всички задържани мехурчета.
5. Инкубирайте за 18 ± 1 часа при $2-8^{\circ}\text{C}$.
6. Епруветките за общото количество се оставят настрана до измерването на радиоактивността (стъпка 8). Аспирирайте съдържанието на епруветките с покритие (калибраторите, контролите и пробите). Уверете се, че сте отстранили цялата течност, тъй като останалите капки ще увеличат фоновите стойности на брой импулси в минута (cpm).
7. Промийте епруветките с покритие два пъти с 2 mL работен разтвор за промиване и аспирирайте. Избягвайте образуването на пяна по време на добавянето на работния разтвор за промиване. При процедурата за ръчно измиване първо аспирирайте слоя пяна, а след това течността. При автоматичните цикли на промиване се препоръчва непрекъснато аспириране. Прецизността се подобрява, като епруветките се аспирират втори път две минути след изпразването на последната епруветка.
8. Пребройте всички епруветки, включително епруветките за общо количество, в гама-брояч за 60 секунди.

ОБОБЩЕНИЕ НА ПРОТОКОЛА

СТЪПКИ	ОБЩО КОЛИЧЕСТВО (μL)	КАЛИБРАТОРИ и КОНТРОЛИ (μL)	ПРОБИ (μL)
Калибратори/Контроли Проби Индикатор	- - 50	200 - 50	- 200 50
Инкубация	18±1 часа при 2-8°C		
Сепарация Разтвор за промиване	-	Аспирирайте 2 mL	
Сепарация Разтвор за промиване	-	Аспирирайте 2 mL	
Сепарация	-	Аспирирайте	
Броене	Преброяване на епруветките за 60 секунди		

ПРОЦЕДУРИ ЗА КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО

Добрите клинични лабораторни практики изискват контролните проби да се измерват редовно, за да се гарантира точността и прецизността на анализа. Препоръчва се контролните измервания да се извършват с всяка партида от измервания. Тези проби трябва да бъдат обработени, както е посочено в процедурата за тестване. Препоръчително е резултатите да се анализират с помощта на подходящи статистически методи. Ако резултатите, получени за контролите, не са в рамките на диапазона, посочен на етикета на флакона, резултатите не могат да се използват, освен ако е дадено удовлетворително обяснение за несъответствието.

Ако е желателно, всяка лаборатория може да направи свои собствени групи от контролни проби, които трябва да се съхраняват замразени в аликвоти. Не замразявайте и размразявайте повече от веднъж.

Критериите за приемане на разликата между резултатите от дубликатите на пробите трябва да се основават на добрите практики в клиничната лаборатория.

ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Изчислете средната скорост на преброяване на всяка проба (В) и я свържете със средната скорост на преброяване на общото количество (Т). Резултатите трябва да бъдат изразени като В/Т (%).

2. Нанесете средната процентна стойност за всеки калибратор (ордината) срещу съответната концентрация (абсциса) и начертайте калибрационна крива през точките на калибратора. Отхвърлете очевидните отклонения.

3. След това средните процентни стойности В/Т на пробите и контролите се използват за определяне на

съответните концентрации. Компютърната редукция на данните ще опрости тези изчисления. Ако трябва да се използва автоматична обработка на резултатите, препоръчва се да се използва корекция на кривата на логистичната функция с 4 параметъра.

ПРИМЕР ЗА СТАНДАРТНА КРИВА

Следващите данни са само за илюстрация и никога не трябва да се използват вместо калибрационната крива в реално време.

		срп	В/Т x 100 (%)
Общо количество		279092	100
Калибратори	0 pg/mL	164	0,06
	10 pg/mL	881	0,26
	31 pg/mL	1951	0,64
	49 pg/mL	3054	1,04
	157 pg/mL	8628	3,03
	686 pg/mL	39787	14,2

9. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

	Описание
	Не пушете, не пийте, не яжте или не използвайте козметични продукти в работната зона.
	Този комплект съдържа 125I (период на полуразпад: 60 дни), излъчващ йонизиращи лъчения X (28 keV) и γ (35,5 keV). Този радиоактивен продукт може да бъде предаван и използван само от упълномощени лица. Закупуването, съхранението, употребата и размяната на радиоактивни продукти са предмет на законодателството на страната на крайния потребител. В никакъв случай продуктът не трябва да се прилага при хора или животни. Всяко боравене с радиоактивни материали трябва да се извършва в определена зона, далеч от обичайното преминаване. В лабораторията трябва да се води дневник за получаването и съхранението на радиоактивните материали. Лабораторното оборудване и стъклениците съдове, които могат да бъдат замърсени с радиоактивни вещества, трябва да бъдат отделени, за да се предотврати кръстосано замърсяване с различни радиоизотопи. Всякакви радиоактивни разливи трябва да се почистват незабавно в съответствие с процедурите за радиационна безопасност. Радиоактивните отпадъци трябва да се изхвърлят в съответствие с местните разпоредби и насоки на органите, които имат юрисдикция над лабораторията. Спазването на основните правила за радиационна безопасност осигурява подходяща защита.
	Човешките кръвни съставки, включени в този комплект, са тествани по методи, одобрени от Европейската агенция по лекарствата и/или Агенцията по храните и лекарствата на САЩ (FDA), и са отрицателни за HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 и 2. Нито един от известните методи не може да даде пълна гаранция, че производните вещества на човешката кръв няма да предадат хепатит, СПИН или други инфекции. Поради това боравенето с реактиви, проби от серум или плазма трябва да се извършва в съответствие с местните процедури за безопасност.
	Всички животински продукти и производни вещества са събрани от здрави животни. Компонентите от едър рогат добитък произхождат от страни, в които не е регистрирана спонгиформна енцефалопатия по говедата (СЕГ). Въпреки това компонентите, съдържащи животински вещества, трябва да се третират като потенциално инфекциозни.

	Този продукт съдържа концентрации на азид под опасното ниво, които при многократен контакт с олово и мед, често срещани във водопроводните канали, могат да доведат до натрупване на чувствителни към удар съединения. Натриевият азид образува експлозивни съединения с тежки метали.
	Прочетете Инструкциите за употреба (ИЗУ).
	Не използвайте след датата на изтичане на срока на годност , посочена

	на етикета (формат ГГГГ-ММ-ДД).
	Спазвайте общоприетите предпазни мерки за безопасност и лабораторни техники, когато боравите с реактиви и проби от пациенти.
	За повече информация вижте Информационния лист за безопасност на материала (MSDS) .
	Концентрацията на анализа в дадена проба от пациент, определена с анализи на различни производители , може да варира поради разликите в методите на анализ, калибрирането и специфичността на реагентите . Стойностите, измерени с тестове на различни производители, не могат да се използват взаимозаменяемо .
	Не трябва да се смесват реагенти от различни партии на комплекта.

10. ОГРАНИЧЕНИЯ

- Този продукт **не е** предназначен за употреба като **самостоятелен диагностичен тест**. Резултатите от този тест трябва да се интерпретират само в съчетание с други диагностични мерки, симптоми и клинична оценка.
- **Хетерофилните антитела** в човешката кръв могат да реагират с имуноглобулините на реагентите, което пречи на имуноанализите *in vitro*. Пациентите, които рутинно са **изложени на въздействие от животни или животински серумни продукти**, могат да бъдат податливи на тази интерференция и в **случай на наличие на хетерофилни антитела могат да се наблюдават аномални стойности**. Внимателно оценявайте резултатите на пациенти, за които има подозрение, че имат тези антитела.
Ако резултатите не съответстват на други клинични наблюдения, преди поставянето на диагнозата трябва да се изиска допълнителна информация.
- Пробите от пациенти, които са получили препарати от **миши моноклонални антитела за диагностика или терапия**, могат да съдържат **човешки антимиши антитела (НАМА)**. Такива проби могат да покажат **фалшиво повишени или понижени** стойности, когато се тестват с комплекти за анализ, в които се използват миши моноклонални антитела.
- **Индикаторът, калибраторите, контролите и разредителят за проби** са стабилни до датата на изтичане на срока на годност, ако се съхраняват при посочените условия, и могат да се **използват повторно само веднъж**.
Всяка **епруветка може да се използва само веднъж**.
Прясно приготвеният **работен разтвор за промиване** трябва да се **използва в същия ден**. Подгответе **калибрационна крива за всеки анализ**, не използвайте данни от предишни анализи.
Промените във физическия вид на реагентите от комплекта могат да показват нестабилност или влошаване на качеството, което може да повлияе на резултатите. В този случай реагентите от комплекта **повече не трябва да се използват повторно**.
- Препоръчва се повишено внимание при определяне на калцитонин при пациенти, страдащи от хипербилирубинемия.

11. АНАЛИТИЧНИ РАБОТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В този раздел са представени представителни данни за ефективността. Резултатите от анализите, получени в отделните лаборатории, могат да се различават от представените данни.

ТОЧНОСТ НА ИЗМЕРВАНЕТО

ВЯРНОСТ НА ИЗМЕРВАНЕТО

Процентът на възстановяване в сравнение със сертифицирания референтен материал е между 80 и 120% за всички тествани проби.

Сертифициран референтен материал	Международен стандарт на СЗО NIBSC 89/620
Тестван диапазон на концентрация	12,5 - 1000 pg/mL
Брой проби	21 (3 проби с по 7 нива)
Средно възстановяване (%)	96,6%

ПРЕЦИЗНОСТ НА ИЗМЕРВАНЕТО

Три проби от човешки серум са измерени от 3 оператори в продължение на 5 дни с по 2 цикъла на ден, в 3 повторения, като са използвани 2 партии реагенти, в съответствие с насоките от документ EP05-A3 на CLSI.

Резултатите от това проучване за избрани проби са обобщени в следната таблица:

Проба	Партида А				Партида В			
	Сред на стойност (pg/mL)	Повторяемост (%CV)	Вътрелaborаторна (%CV)	Възпроизводимост (%CV)	Сред на стойност (pg/mL)	Повторяемост (%CV)	Вътрелaborаторна (%CV)	Възпроизводимост (%CV)
1	11,16	16,8	19,6	22,2	10,10	9,6	13,6	13,6
2	76,41	5,7	8,2	8,4	72,68	7,9	9,4	9,4
3	410,50	5,8	7,2	7,2	402,62	4,3	8,9	8,9

АНАЛИТИЧНА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

ГРАНИЦА НА ПРАЗНА ПРОБА (LoB)

Границата на празната проба (LoB) за комплекта СТ-U.S.-IRMA е 1,70 pg/mL, определена в съответствие с насоките от документ EP17-A2 на CLSI. Четири празни проби (Cal0) са измерени от 1 оператор в 5 повторения за един анализ с 2

партиди от комплекта в продължение на **3 дни**.

LoB	1,70 pg/mL
-----	------------

ГРАНИЦА НА ОТКРИВАНЕ (LoD)

Границата за откриване (LoD) за комплекта CT-U.S.-IRMA е 3,70 pg/mL, определена в съответствие с насоките от документ EP17-A2 на CLSI, и с дялове на фалшиво положителните резултати (α) под 5% и на фалшиво отрицателните резултати (β) под 5%; въз основа на **240** определения със **120 празни проби** и **120 повторения с ниско ниво** (т.е. **4 празни проби в 5 повторения** за един анализ и **5 проби от човешки серум с ниско ниво на калцитонин в 4 повторения** за един анализ, измерени от **1 оператор върху 2 партиди от комплекта за 3 дни**); и LoB 1,70 pg/mL.

LoD	3,70 pg/mL
-----	------------

ГРАНИЦА НА КОЛИЧЕСТВЕНО ОПРЕДЕЛЯНЕ (LoQ)

Границата на количествено определяне (LoQ) за комплекта CT-U.S.-IRMA е 7,86 pg/mL, определена в съответствие с насоките от документ EP17 на CLSI, въз основа на **120** определения (т.е. **5 проби от човешки серум с ниско ниво на калцитонин**, измерени от **1 оператор в 4 повторения** за един анализ върху **2 партиди от комплекта за 3 дни**); LoQ беше определена като най-ниската концентрация на калцитонин, която може да се измери възпроизводимо с цел за **CV на междинната прецизност 20%**.

LoQ	7,86 pg/mL
-----	------------

АНАЛИТИЧНА СПЕЦИФИЧНОСТ

ИНТЕРФЕРИРАЩИ ВЕЩЕСТВА

Потенциално интерфериращите вещества са определени в съответствие с насоките на документи EP07 и EP37 на CLSI. Веществата, тествани за потенциала им да влияят на работата на анализа (вижте **таблицата**), са добавени към **2 различни проби от човешки серум** с концентрация на калцитонин между 17 и 419 pg/mL. Установено е, че те **не влияят (допустима разлика в концентрацията между пробите със и без интерферент <15%) в концентрациите, очаквани при целевата популация пациенти и посочени в следващата таблица**:

Интерфериращо вещество	Тествани концентрации
Билирубин, конюгиран	0,4 - 2,0 mg/dL
Калциев хлорид	9 - 12 mg/dL
Глюкоза	40 - 220 mg/dL
Ревматоиден фактор	20 - 200 mg/dL
Общ холестерол	150 - 220 mg/dL
Триглицериди	100 - 250 mg/dL
Хемоглобин	250 - 500 mg/dL
Ацетилсалицилова киселина	20 - 40 mg/dL

Парацетамол	10 - 30 µg/mL
Преднизолон	3 - 30 µg/mL
Карбимазол	3 - 300 µg/mL
Дакарбазин	0,8 - 8 µg/mL
Доксорубицин	640 - 1920 mg/dL
Пропилтиоурацил	5 - 10 µg/mL
Вандетаниб	500 - 1000 mg/dL

За неконюгиран билирубин се наблюдава интерференция при 15 mg/dL само в случай на проба 1 (около 50 pg/mL). Въпреки това типичните референтни стойности за неконюгиран билирубин при човека са 0,2 - 0,8 mg/dL и не се наблюдава интерференция при 2 mg/dL. Ето защо препоръчваме **повишено внимание** при извършването на определяне на калцитонин **при пациенти, страдащи от хипербилирубинемия**.

КРЪСТОСАНОРЕАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА

Потенциално кръстосанореактивните вещества (т.е. интерференти, които са структурно еднакви с изследвания антиген) са тествани в съответствие с насоките на документ EP07 на CLSI. Веществата, анализирани за потенциала им да влияят на работата на анализа (вижте **таблицата**), са добавени към **2 различни проби от човешки серум** с концентрация на калцитонин между 46 и 346 pg/mL. Установено е, че те **не водят до кръстосана реакция (допустима разлика в концентрацията между пробите със и без кръстосанореактивно**

вещество по отношение на концентрацията на кръстосанореактивното вещество <15%) при концентрациите, посочени в следващата таблица:

Интерфериращо вещество	Тествани концентрации
Калцитонин от съомга	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
α-CGRP	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
Калцитонин-карбоксипептид I (CCP-I)	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
Аминопрокалцитонин	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL
Прокалцитонин	0,01 - 0,10 - 1 µg/mL

МЕТРОЛОГИЧНА ПРОСЛЕДИМОСТ НА СТОЙНОСТИТЕ НА КАЛИБРАТОРА И КОНТРОЛНИЯ МАТЕРИАЛ

Комплектът СТ-U.S.-IRMA е калибриран по Международния стандарт на СЗО NIBSC 89/620 за калцитонин (човешки). Това калибриране се проверява редовно чрез регресионен анализ и сравнение с теоретично очакваните резултати при използване на 1 партида от реагента.

Резултатите от измерването на калцитонин са дадени в pg/mL.

Неопределеността на присвоените стойности за калибраторите от комплекта СТ-U.S.-IRMA е % $u(y)$ = 18,36%.

ДИАПАЗОН НА ИЗМЕРВАНЕ НА АНАЛИЗА

ЛИНЕЙНОСТ

Комплектът е тестван за линейност в диапазона от **8 до 700 pg/mL** и е доказано, че е **линеен с максимално допустима нелинейност 10%**, съгласно насоките на документ EP06 на CLSI.

ЕФЕКТ НА КУКАТА (HOOK EFFECT) ПРИ ВИСОКИ ДОЗИ

Съгласно насоките на документ EP34 на CLSI не се наблюдава ефект на куката при високи дози **до 1 000 000 pg/mL**, което е над най-високата възможна концентрация, срещана в клиничната практика.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НА ГРАНИЦАТА НА АНАЛИЗА

Според литературно търсене границата на анализа е определена на 13,69 pg/mL (Meghelli *et al.*, 2018).

12. КЛИНИЧНИ РАБОТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

РЕФЕРЕНТЕН ДИАПАЗОН

Референтният диапазон беше установен въз основа на **проби от човешки серум от 192 предполагаемо здрави лица**.

Характеристиките на референтния интервал са дадени в следната **таблица**:

Идентификация	N	Сред на стойност (pg/mL)	Медианна стойност (pg/mL)	SD (pg/mL)	95% горна референтна граница (pg/mL)	90% CI (pg/mL)
Предполагаемо здрави лица	192	4,58	3,90	2,70	10,93	8,90 - 12,26

В този раздел са представени представителни данни за ефективността. Резултатите, получени в отделните лаборатории, могат да се различават.

ТЪЛКУВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Стойностите на анализите трябва да се оценяват в съчетание с клиничните симптоми и/или други лабораторни показатели. Стойности, по-високи от 95% от горната референтна граница, както е посочено в таблицата по-горе, трябва да се смятат за патологични по отношение на предназначението и при отчитане на ограниченията.

Забележка: Препоръчва се всяка лаборатория да установи свой собствен референтен диапазон въз основа на представителни колективи от пациенти и/или да тества валидността на данните от търговския комплект за теста на

ДИАГНОСТИЧНА СПЕЦИФИЧНОСТ И ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

В няколко проучвания се потвърждава употребата на СТ тестване с комплекта СТ-U.S.-IRMA в помощ на диагнозата на МКЩЖ. По-точно в проучването на Meghelli *et al.* (Meghelli *et al.*, 2018 г.) се установява клинична ефективност с високо качество, а именно висока специфичност (98%) и чувствителност (83%). Предимството на употребата на СТ измервания (и по-специално с комплекта СТ-U.S.-IRMA) пред други диагностични техники за МКЩЖ е потвърдено от Nahm *et al.* (Nahm *et al.*, 2001). Те са изчислили стойности на прага, съответстващи на литературните данни за други СТ измерващи изделия (Nahm *et al.*, 2001). Накрая, Vardarli *et al.* (Vardarli *et al.*, 2021) откриват високи показатели за клинична ефективност, като чувствителност (0,99), специфичност (0,99), отношение на вероятността за положителни резултати (72,4) и отношение на вероятността за отрицателни резултати (0,01).

Втората клинична полза, предлагана от комплекта СТ-U.S.-IRMA, т.е. следоперативното проследяване на МКЩЖ, също е доказано в литературата. По-специално, Barbet *et al.* (Barbet *et al.*, 2005 г.) доказват, че комплектът СТ-U.S.-IRMA може да създаде времена на удвояване на прага, съответстващи на представените в литературата за други изделия, като по този начин доказва клиничната значимост както на времето на удвояване на СТ, така и на комплекта СТ-U.S.-IRMA. Същото важи и за работите на Cho *et al.* (Cho *et al.*, 2016) и Jung *et al.* (Jung *et al.*, 2016 г.) относно следоперативните прагове за структурен рецидив и биохимична ремисия.

13. ВАЖНА ЗАБЕЛЕЖКА

Всеки сериозен инцидент, възникнал във връзка с изделието, трябва да се съобщи на DIAsource ImmunoAssays S.A. и на компетентния орган на страната, в която е установен потребителят и/или пациентът.

Обобщението на безопасността и ефективността се предоставя при поискване.

14. БИБЛИОГРАФИЯ

Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodéré, F., Chatal, J.-F., & GTE Study Group. (2005). Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(11), 6077–6084. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0044>

Cho, Y. Y., Jang, H. W., Jang, J. Y., Kim, T. H., Choe, J.-H., Kim, J.-H., Kim, J. S., Kim, S. W., & Chung, J.H. (2016). Clinical outcomes of patients with hypercalcitoninemia after initial treatment for medullary thyroid cancer and postoperative serum calcitonin cutoffs for predicting structural recurrence. *Head & Neck*, 38(10), 1501–1508. <https://doi.org/10.1002/hed.24469>

Costante, G., & Meringolo, D. (2020). Calcitonin as a biomarker of C cell disease: Recent achievements and current challenges. *Endocrine*, 67(2), 273–280. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02183-6>

- Fugazzola, L. (2023). Medullary thyroid cancer—An update. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(1), 101655. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101655>
- Garò, M. L., Campennì, A., Petranovic-Ovcaricek, P., D'Aurizio, F., & Giovanella, L. (2022). Evolution of thyroid cancer biomarkers: From laboratory test to patients' clinical management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(5), 935–945. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1087>
- Guder, W. G., da Fonseca-Wolheim F., Heil W., Schmitt Y., Töpfer G., Wisser H., & Zawta B. (2001). Quality of diagnostic samples - Recommendations of the working group on preanalytical quality of the German society for clinical chemistry and laboratory medicine. Darmstadt: GIT.
- Hahm, J. R., Lee, M. S., Min, Y. K., Lee, M. K., Kim, K. W., Nam, S. J., Yang, J. H., & Chung, J. H. (2001). Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 11(1), 73–80. <https://doi.org/10.1089/10507250150500694>
- Jung, K. Y., Kim, S.-M., Yoo, W. S., Kim, B.-W., Lee, Y. S., Kim, K. W., Lee, K. E., Jeong, J. J., Nam, K.-H., Lee, S. H., Hah, J. H., Chung, W. Y., Yi, K. H., Park, D. J., Youn, Y.-K., Sung, M.-W., Cho, B. Y., Park, C. S., Park, Y. J., & Chang, H.-S. (2016). Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: A large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clinical Endocrinology*, 84(4), 587–597. <https://doi.org/10.1111/cen.12852>
- Kiriakopoulos, A., Giannakis, P., & Menenakos, E. (2022). Calcitonin: Current concepts and differential diagnosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 13, 20420188221099344. <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>
- Leimbach, R. D., Hoang, T. D., & Shakir, M. K. M. (2021). Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology*, 99(7), 422–432. <https://doi.org/10.1159/000515373>
- Li, S.-Y., Ding, Y.-Q., Si, Y.-L., Ye, M.-J., Xu, C.-M., & Qi, X.-P. (2020). 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 543246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>
- Meghelli, A. M., Khelil, N. E. H., & Berber, N. (2018). Thyrocalcitonin assay: Comparison of two immuno-radiometric kits, IRMA hCT cisbio International vs IRMA hCT beckman-coulter. *Endocrinol Metab*, 6(1), 1–4.
- Pelizzo, M. R., Mazza, E. I., Mian, C., & Merante Boschini, I. (2023). Medullary thyroid carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 23(9), 943–957. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2247566>
- Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard BA, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(s1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>
- Piticchio, T., Frasca, F., & Trimboli, P. (2023). Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 24(4), 685–694. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09811-7>
- Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions—Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
- Thomas, C. M., Asa, S. L., Ezzat, S., Sawka, A. M., & Goldstein, D. (2019). Diagnosis and

pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Current Oncology* (Toronto, Ont.), 26(5), 338–344. <https://doi.org/10.3747/co.26.5539>

van Treijen, M. J. C., de Vries, L. H., Hertog, D., Vriens, M. R., Verrijn Stuart, A. A., van Nesselrooij, B.

P. M., & Valk, G. D. (2000). Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, ... D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481898/>

Vardarli, I., Weber, M., Weidemann, F., Führer, D., Herrmann, K., & Görges, R. (2021). Diagnostic accuracy of routine calcitonin measurement for the detection of medullary thyroid carcinoma in the management of patients with nodular thyroid disease: A meta-analysis. *Endocrine Connections*, 10(3), 358–370. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0030>

Verbeek, H.H., de Groot, J.W.B., Sluiter, W.J., Muller Kobold, A.C., van den Heuvel, E.R., Plukker, J.T., & Links, T.P. (2020). Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD010159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2>

Zarkesh, M., Arab, N., Tavangar, S. M., Nozhat, Z., Fanaei, S. M., & Hedayati, M. (2022). Utilizing the circulating tumor markers in diagnosis and management of medullary thyroid cancer. *Pathology, Research and Practice*, 229, 153694. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153694>

15. СИМВОЛИ

Символите, използвани в инструкциите за употреба и етикетирането на продукта на комплекта DiaSource CT-U.S.-IRMA, са обобщени в следната таблица, с изключение на символите на компонентите на комплекта, които се показани в раздел „4. ПРЕДОСТАВЕНИ МАТЕРИАЛИ“:

Символ	Название	Описание
	Производител	Показва производителя на медицинското изделие. Този символ е придружен от името и адреса на производителя, разположени в непосредствена близост до символа.
	Дата на производство	Показва датата, на която е произведено медицинското изделие. Датата е показана във формат ГГГГ-ММ-ДД.
	Използвай преди	Показва датата, след която медицинското изделие не трябва повече да се използва. Датата е показана във формат ГГГГ-ММ-ДД.
	Номер на партида	Показва партидният номер на производителя.
	Каталожен номер	Показва каталожния номер на производителя.
	Температурна граница	Показва минималната и максималната температура, на които медицинското изделие може да бъде безопасно изложено, напр. 2°C до 8°C.
	Биологични рискове	Показва, че има потенциални биологични опасности, свързани с медицинското изделие.

	Да не се използва повторно	Показва компонент или комплект, предназначен за еднократна употреба.
	Прочетете Инструкциите за употреба	Показва, че е необходимо да прочетете Инструкциите за употреба.
	Медицинско изделие за <i>ин витро</i> диагностика	Показва медицинско изделие, което е предназначено за употреба като медицинско изделие за <i>ин витро</i> диагностика.
	Съдържа достатъчно за	Показва общия брой тестове, които могат да се извършат с медицинското изделие, напр. 96.
	Не е предназначено за самотестване	Показва, че продуктът не може да се използва от самия пациент, а трябва да се използва в лаборатория.
	Превод	Показва, че оригиналната информация за медицинското изделие е преведена в допълнение към или вместо оригиналната информация.
	Маркировка CE	Маркировка за съответствие CE съгласно Регламент (ЕС) 2017/746 относно медицинските изделия за <i>ин витро</i> диагностика, с регистрационен номер на нотифицирания орган.
	Уникална идентификация на изделието	Показва носител, който съдържа информация за уникална идентификация на изделието.
	Продукти, получени от човешка кръв или плазма	Посочва медицинско изделие за <i>ин витро</i> диагностика, което съдържа или включва продукти, получени от човешка кръв или плазма.
	Биологични продукти от животински произход	Показва медицинско изделие за <i>ин витро</i> диагностика, което съдържа или включва продукти, получени от човешка кръв или плазма.
	Лиофилизиран продукт	Показва, че продуктът е лиофилизиран.
	Възстановяване	Показва, че продуктът трябва да се възстанови в обема, посочен в полето вдясно.
	Радиоактивен	Показва наличието на радиоактивно вещество.
	Дразнещ, сенсibiliзиращ, вреден	Това са вещества, които, абсорбирани през кожата, могат да предизвикат такава реакция на свръхчувствителност (хиперсензитивност), че последващата експозиция на веществото или препарата да предизвика характерни неблагоприятни ефекти.