

CT-U.S.-IRMA

REF**KIP0429**

96

Upute za upotrebu

Hrvatski



Prije upotrebe pažljivo pročitajte ovaj korisnički priručnik.

Ostale prijevode ove upute za uporabu možete preuzeti s naše internetske stranice:
<https://www.DiaSource-diagnostics.com/>



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

POVIJEST IZMJENA UPUTA ZA UPOTREBU

Verzija: 3.0

Datum: 23.06.2026. - Ova verzija zamjenjuje sve prethodne priručnike s uputama za upotrebu.

Promjene sadržaja u odnosu na prethodnu verziju:

Broj verzije	Promjene u usporedbi s prethodnom verzijom
3	• Dodana je napomena o dostupnosti prijevoda na drugim jezicima.
2	• U odjeljak 14 dodani su simboli „Biološki proizvodi životinjskog podrijetla”, „Proizvodi dobiveni iz ljudske krvi ili plazme” i „Iritansi, senzibilizirajući, štetni”. • Ažurirana su upozorenja (odjeljak 9). • U Tablicu komponenti u odjeljku 4 dodana je oznaka kvadrata u boji koji se nalazi na naljepnici komponente. • U odjeljku 6 dodan je dio Stabilnost uzorka te je ažuriran odjeljak Literatura. • Tekst je zamijenjen tablicom povijesti izmjena Uputa za upotrebu.
1	• Prerađeno i preformulirano radi veće jasnoće i usklađenosti sa zahtjevima Uredbe (EU) 2017/746 o in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima (IVDR). • U skladu sa zahtjevima IVDR-a, dodane su informacije/podaci u odjeljke Značajke analitičke učinkovitosti, Upozorenja i mjere opreza te Ograničenja. • Dodani su sljedeći odjeljci: Važna obavijest i simboli. • Ažuriran je odjeljak Literatura.

CT-U.S.-IRMA KIP0429

Ovaj proizvod je imunoradiometrijska analiza (IRMA) (sustav epruveta obloženih antitijelima) za kvantitativno određivanje ljudskog kalcitonina u ljudskom serumu.

SAMO ZA PROFESIONALNU UPOTREBU

GLAVNE ZNAČAJKE ANALIZE

Načelo analize	imunoradiometrijsko
Vrsta uzorka	serum
Volumen uzorka	200 µl
Vrijeme inkubacije	18 ± 1 sati pri 2 – 8 °C
Rezultati se navode u	pg/ml
Linearni raspon izravnog mjerenja	8 – 700 pg/ml
Broj kalibratora	6

DiaSource SERVICES

Informacije	info@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Služba za korisnike	customer.service@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Voditelji proizvoda	products.support@diasource.be	

1. NAMJENA

Komplet DiaSource CT-U.S.-IRMA je neautomatizirani imunoradiometrijski test (IRMA) koji je namijenjen za kvantitativno mjerenje kalcitonina (CT) u ljudskom serumu koje provode educirani stručnjaci u medicinskim laboratorijima.

In vitro dijagnostički medicinski proizvod namijenjen je za pomoć pri dijagnostici, praćenju i postoperativnom praćenju medularnog karcinoma štitnjače (MTC).

CT mjerenje korisno je u pacijenata s rizikom od MTC-a zbog nasljednih osobina ili u onih s nodularnom bolešću štitnjače otkrivenom palpacijom ili ultrazvukom, kao i u pacijenata nakon tiroidektomije.

2. OPĆE INFORMACIJE

Medularni karcinom štitnjače (MTC) je vrsta raka štitnjače koji zahvaća C-stanice i čini 15 % svih smrtnih slučajeva povezanih s rakom štitnjače (Thomas *et al.*, 2019; Leimbach *et al.*, 2021; Zarkesh *et al.*, 2022). Zanimljivo je da i zdrave i neoplastične C stanice izlučuju kalcitonin, polipeptidni hormon od 32 aminokiseline koji regulira homeostazu kalcija, u krvotok (Pelizzo *et al.*, 2023; van Treijen *et al.*, 2000; Kiriakopoulos *et al.*, 2022). Stoga, i s obzirom na to da su razina kalcitonina i veličina tumora izravno proporcionalni (Zarkesh *et al.*, 2022), kalcitonin se koristi za pomoć u dijagnostici MTC-a. Razine kalcitonina ispod 10 pg/ml smatraju se pouzdanim znakom odsutnosti bilo koje bolesti C-stanica (Verbeek *et al.*, 2020; Garo *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), dok se MTC javlja u 50 % slučajeva pri razini od 70 pg/ml (Piticchio *et al.*, 2023). Konačno, na metastatske bolesti sumnja se već pri nalazu od 500 pg/ml (Kiriakopoulos *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), što je blizu granične vrijednosti (466 pg/ml) pri kojoj se sumnja na MTC pri provođenju stimulacijskih testova (Fugazzola, 2023).

Kalcitonin (a posebno vrijeme njegova udvostručenja) se dodatno može koristiti i za praćenje i postoperativno praćenje MTC-a. Pacijent se smatra biokemijski izliječenim ako su postoperativne razine ispod 10 pg/ml, dok se na širenje perzistentne ili recidivne bolesti treba sumnjati pri razinama od 150 pg/ml (Costante and Meringolo, 2020; Garo *et al.*, 2022; Kiriakopoulos *et al.*, 2022). S druge strane, vrijeme udvostručenja ispod 0,5 godina povezano je s petogodišnjim preživljavanjem od 25 %, dok je 100 % pacijenata bilo živo nakon 10 godina kada je vrijeme udvostručenja bilo duže od 2 godine (Costante i Meringolo, 2020).

Serumski kalcitonin može se pouzdano mjeriti imunološkim testovima, pod uvjetom da se koriste „dvostupanjski” testovi koji maksimiziraju prepoznavanje zrelog monomera kalcitonina u odnosu na ostale izoforme, prekursore ili proizvode razgradnje.

3. NAČELO TESTIRANJA

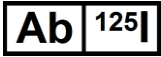
Princip rada imunoradiometrijskih testova (IRMA) temelji se na interakcijama radioaktivno označenih antitijela s epitopima na ciljanom analitu. Takvi se testovi koriste za otkrivanje vrlo niskih koncentracija ciljanog analita.

Prvoantitijelo (tj. hvatajuće antitijelo) pričvršćeno je na površinu epruveta za reakciju s ciljem hvatanja ciljnog analita i njegove lokalizacije u reakcijskim epruvetama. Zatim se uzorak za testiranje dodaje u epruvete u kojima se ciljni analit (ako je prisutan) veže za hvatajuće antitijelo. U sljedećem koraku dodaje se detekcijsko (ili obilježeno) antitijelo (obilježeno radioaktivnim izotopom joda, ¹²⁵I), nazvano obilježivač, koje se također veže na analit (na epitop koji se razlikuje od epitopa koji prepoznaje hvatajuće antitijelo). Nakon imunološke reakcije i stvaranja imunokompleksa, epruvete se konačno ispiru kako bi se

uklonio višak nevezanog antitijela. Gama-zračenje koje emitiraju pričvršćeni kompleksi izravno je proporcionalno koncentraciji analita u uzorku.

4. ISPORUČENI MATERIJAL

Komplet CT-U.S.-IRMA sastoji se od sljedećih glavnih komponenti:

Naziv	Simbol	Šifra u boji	Porijeklo	Opis	Rekonstitucija
Marker (jodni 125 Ab)				1 ampula (5,5 ml – 720 kBq) Anti-CT-125I (monoklonsko antitijelo) u TRIS-puferu s goveđim serumskim albuminom (BSA), azidom (< 0,1 %) i crvenom bojom.	Spremno na upotrebu.
Obložene epruvete				2 x 48 epruveti obloženih anti-CT om (monoklonsko antitijelo).	Spremno na upotrebu.
Kalibrator 0				1 ampula liofiliziranog kalibratora 0 u modificiranoj ljudskoj plazmi s gentamicinom.	Dodati 1 ml destilirane vode.
DIL SPE				1 ampula liofiliziranog otapala za uzorke (za razrjeđivanje uzorka) s gentamicinom i timolom.	Dodati destiliranu vodu (volumen pročitati na etiketi).
Kontrola 1				1 ampula liofilizirane kontrole 1 u ljudskoj plazmi s gentamicinom (točne vrijednosti pročitati na etiketi).	Dodati 1 ml destilirane vode.
Kontrola 2				1 ampula liofilizirane kontrole 2 u ljudskoj plazmi s gentamicinom (točne vrijednosti pročitati na etiketama bočica).	Dodati 1 ml destilirane vode.
Kalibrator i 1-N				5 ampula liofiliziranog kalibratora 0 u modificiranoj ljudskoj plazmi s gentamicinom. (točne vrijednosti pročitati na etiketama bočica).	Dodati 1 ml destilirane vode.

WASH SOLN CONC	WASH SOLN CONC		1 ampula koncentrirane otopine za ispiranje (TRIS- HCl)	Razrijediti 70x s destiliranom vodom (upotrijebiti magnetsku mješalicu).
-------------------	----------------	--	---	--

5. NEISPORUČENI MATERIJAL

Sljedeći je materijal potreban, ali nije uključen u komplet:

- vrtložna mješalica
- magnetsko miješalo
- automatska štrcaljka od 5 ml (Cornwall tip) za ispiranje
- sustav za aspiraciju (opcionalno)
- Može se koristiti bilo koji gama-brojač koji može mjeriti zračenje joda-125 (s minimalnim prinosom od 70 %).
- destilirana voda
- pipete za doziranje 50 µl (preporučuje se upotreba preciznih pipeta s jednokratnim plastičnim vrhovima)
- pipete za doziranje 200 µl (preporučuje se upotreba preciznih pipeta s jednokratnim plastičnim vrhovima)
- pipete za doziranje 1 µl (preporučuje se upotreba preciznih pipeta s jednokratnim plastičnim vrhovima)

6. PRIKUPLJANJE UZORAKA, RUKOVANJE UZORCIMA I PRIPREMA UZORAKA

Smiju se upotrebljavati samo sljedeće vrste uzoraka: ljudski serum

Rukovatelj je dužan osigurati upotrebu ispravnih vrsta uzoraka. **Pridržavajte se sljedećih preporuka za rukovanje uzorcima, obradu i pohranu uzoraka:**

- Prikupljanje uzoraka provodi se u skladu s Dobrom kliničkom laboratorijskom praksom (GCLP).
- Ljudska krv prikuplja se venepunkcijom u epruvetu za odvajanje seruma ili epruvetu s crvenim čepom bez antikoagulansa.
- Ljudski uzorci za testiranje kalcitonina moraju se prevoziti u laboratorij na ledu.
- Ljudski serum treba odmah odvojiti od krvnih stanica, po mogućnosti u rashladnoj centrifugi.
- Ako se uzorci ne analiziraju na dan uzimanja krvi, preporučuje se zamrznuti ih do analiziranja.
- Kako bi se uzorci mogli ponovno testirati, uzorak treba zamrznuti u alikvotima i svaki alikvot uzorka odbaciti nakon prvog odmrzavanja (Soh & Aw, 2019; Perros *et al.*, 2014).
- Ako se za uzorak očekuje ili je poznato da ima koncentraciju višu od najkoncentriranijeg kalibratora, uzorak se mora razrijediti razrjeđivačem za uzorke tako da njegova koncentracija padne unutar mjernog raspona.

Te stabilnosti uzoraka ljudskog seruma navedene su kao pokazatelj (Guder *et al.*, 2001):

Temperatura	Vrijeme
Okoline (20 – 25 °C)	4 sata
Ohlađena (2 – 8 °C)	1 dan
Smrznuta (poželjna) (-20 °C)	1 godina

7. UVJETI SKLADIŠTENJA I ROK TRAJANJA REAGENASA

Prema procjeni postupne promjene mjenog parametra prema smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP25, **prije otvaranja ili rekonstitucije**, sve komponente kompleta stabilne su do datuma isteka navedenog na etiketi ako se čuvaju **na temperaturi od 2 do 8 °C**.

Prema procjeni postupne promjene mjenog parametra prema smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP25, **nakon prve upotrebe**, sve komponente stabilne su do **datuma isteka kompleta** (naveden na etiketi kompleta) ako se skladište i ako se njima rukuje na način opisan u **tablici** u nastavku:

Komponente	Temperatura skladištenja nakon prvogotvaranja	Upute za rukovanje
Marker (jodni 125 Ab)	2 °C do 8 °C	• Čuvati u originalnoj, dobro zatvorenoj bočici.
Obložene epruvete	Nije poznato	• Svaka epruveta može se koristiti samo jednom. Preostale epruvete moraju se čuvati na temperaturi od 2 do 8 °C.
Kalibrator 0	-15 °C do -25 °C	• Zamrznuti odmah nakon upotrebe. Dozvoljen je samo jedan ciklus smrzavanja i odmrzavanja.
DIL SPE	-15 °C do -25 °C	• Zamrznuti odmah nakon upotrebe. Dozvoljen je samo jedan ciklus smrzavanja i odmrzavanja.
Kontrola 1	-15 °C do -25 °C	• Zamrznuti odmah nakon upotrebe. Dozvoljen je samo jedan ciklus smrzavanja i odmrzavanja.
Kontrola 2	-15 °C do -25 °C	• Zamrznuti odmah nakon upotrebe. Dozvoljen je samo jedan ciklus smrzavanja i odmrzavanja.
Kalibratori 1-N	-15 °C do -25 °C	• Zamrznuti odmah nakon upotrebe. Dozvoljen je samo jedan ciklus smrzavanja i odmrzavanja.

WASH SOLN CONC	8 °C do 25 °C	• Pripremiti svježe. • Upotrijebiti istog dana.
-------------------	---------------	--

8. POSTUPAK ISPITIVANJA

PREDVIĐENI KORISNICI

Proizvod smiju upotrebljavati samo obučeni stručnjaci u medicinskim laboratorijima u kojima se provode postupci zaštite od radijacije u skladu s lokalnim propisima.

KRITERIJI KVALITETE

- Ne koristite komplet ili komponente nakon isteka roka trajanja.
- Nemojte miješati komponente iz različitih serija kompleta.
- Pričekajte da svi reagensi dosegnu sobnu temperaturu (18 °C do 25 °C) 15 minuta prije upotrebe.
- Pažljivo promiješajte sve reagense i uzorke blagim protresanjem ili kružnim miješanjem.
- Kako biste izbjegli unakrsnu kontaminaciju, koristite čisti jednokratni vrh pipete za dodavanje svakog reagensa i uzorka.
- Visokoprecizne pipete ili automatizirana oprema za pipetiranje pridonijet će preciznosti analize.
- Pridržavajte se vremena inkubacije.
- Pripremite kalibracijsku krivulju za svaki pokus. Nemojte upotrebljavati podatke iz prethodnih pokusa.
- Uzorci pacijenta čija je koncentracija iznad raspona mjerenja ocjenjuju se kao „> kalibrator najviše koncentracije”. Rezultat se ne smije ekstrapolirati. Predmetni uzorak pacijenta treba razrijediti i ponovno testirati.
- Uzorci pacijenta čija je koncentracija ispod raspona mjerenja ocjenjuju se kao „> < LoQ”. Rezultat se ne smije ekstrapolirati.

PRIPREMA REAGENSA

- **CT-US - IRMA - Tracer:**
Spremno na upotrebu.
- **CT-US - IRMA - Ab obložene epruvete:**
Spremno na upotrebu.
- **CT-US - IRMA - Kalibrator 0:**
Dodati 1 ml destilirane vode.
- **CT-US - IRMA - Spe. razrjeđivača:**
Dodati destiliranu vodu (volumen pročitati na etiketi).
- **CT-US - IRMA - Kontrola 1:**
Dodati 1 ml destilirane vode.
- **CT-US - IRMA - Kontrola 2:**
Dodati 1 ml destilirane vode.
- **CT-US - IRMA - Kalibrator 1 – 5:**
Dodati 1 ml destilirane vode.

- **Komun - RIA/Elisa - Otopina za ispiranje - CE:**
Razrijediti 70x destiliranom vodom (upotrijebiti magnetsko miješalo).

POSTUPAK

1. Obložene epruvete označite u dvostrukom primjerku za svaki kalibrator, uzorak i kontrolu. Za određivanje ukupne količine označite 2 neobložene epruvete.
2. Homogenizirajte kalibratore, kontrole i uzorke. Dozirajte po 200 µl u odgovarajuće epruvete.
3. Dodajte 50 µl anti-CT-125I (obilježivač) u sve epruvete, uključujući i neobložene epruvete da biste dobili ukupnu količinu.
4. Nježno rukom protresite stalak s epruvetama kako bi se oslobodili svi zarobljeni mjehurići.
5. Inkubirajte 18 ± 1 sati pri temperaturi od $2 - 8^{\circ}\text{C}$.
6. Epruvete za ukupnu količinu sada se stavljaju sa strane dok se ne izmjeri radioaktivnost (8. korak). Aspirirajte sadržaj obloženih epruveta (kalibratore, kontrole i uzorke). Obavezno uklonite svu tekućinu jer će preostale kapljice povećati pozadinsko brojanje po minuti (cpm).
7. Obložene cijevi dvaput isperite s 2 ml pripremljene otopine za ispiranje i aspirirajte. Izbjegavajte pjenjenje tijekom dodavanja pripremljene otopine za ispiranje. U postupku ručnog ispiranja najprije aspirirajte pjenasti sloj, a zatim tekućinu. Za automatizirane cikluse ispiranja preporučuje se kontinuirana aspiracija. Preciznost se poboljšava aspiriranjem epruveta drugi put dvije minute nakon pražnjenja posljednje epruvete.
8. U gama-brojaču prebrojite sve epruvete, uključujući i epruvete ukupne količine, tijekom 60 sekundi.

SAŽETAK PROTOKOLA

KORACI	UKUPNA KOLIČINA (µl)	KALIBRATORI I KONTROLE (µl)	UZORCI (µl)
Uzorci	-	200	-
kalibratora/kontrola	-	-	20
Obilježivač	5	5	0
	0	0	50
Inkubacija	18 ± 1 sat pri $2 - 8^{\circ}\text{C}$		
Razdvajanje	-	Aspirira	
Pripremljena	-	ti 2 ml	
otopina	-	Aspirira	
Razdvajanje	-	ti 2 ml	
Pripremljena	-	Aspirira	
otopina	-	ti	

Razdvajanje		
Brojanje	Brojiti epruvete 60 sekundi.	

POSTUPCI KONTROLE KVALITETE

Dobre kliničko-laboratorijske prakse zahtijevaju redovito mjerenje kontrolnih uzoraka kako bi se osigurala točnost i preciznost analize. Preporučuje se mjeriti kontrole u svakoj seriji mjerenja. Ti se uzorci moraju obraditi prema uputama u postupku testiranja. Preporučuje se da se rezultati analiziraju primjenom odgovarajućih statističkih metoda. Ako rezultati dobiveni za kontrole nisu unutar rasponanavedenog na etiketi bočice, rezultati se ne mogu upotrijebiti osim ako nije dano zadovoljavajuće objašnjenje razlike.

Ako je to potrebno, svaki laboratorij može pripremiti vlastite skupove kontrolnih uzoraka, koje treba čuvati smrznute u alikvotima. Ne smiju se zamrzavati i odmrzavati više od jednom.

Kriteriji prihvatljivosti razlike između dupliciranih rezultata uzoraka trebali bi se temeljiti na dobrim kliničko-laboratorijskim praksama.

IZRAČUN REZULTATA

1. Izračunajte srednju brzinu brojanja svakog uzorka (B) i povežite je sa srednjom brzinom brojanja ukupnog broja (T). Rezultate treba izraziti kao B/T (%).
2. Ucrtaite srednju postotnu vrijednost za svaki kalibrator (ordinata) u odnosu na odgovarajuću koncentraciju (apscisa) i povucite kalibracijsku krivulju kroz točke kalibratora. Odbacite očite netipične vrijednosti.
3. Prosječne postotne vrijednosti B/T uzoraka i kontrola zatim se koriste za određivanje odgovarajućih koncentracija. Računalno potpomognuto smanjenje podataka pojednostaviti će te izračune. Ako se upotrebljava automatska obrada rezultata, preporučuje se prilagodba krivulje logističkom funkcijom s četiri parametra.

PRIMJER STANDARDNE KRIVULJE

Podaci navedeni u nastavku služe samo u ilustrativne svrhe i nikada se ne smiju upotrebljavati umjesto kalibracijske krivulje u stvarnom vremenu.

		cpm	B/T x 100 (%)
Ukupni broj		279092	100
Kalibratori	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. UPOZORENJA I MJERE OPREZA

	Opis
	Ne pušite, ne pijte, ne jedite i ne nanosite kozmetiku na radnom mjestu.
	Ovaj komplet sadrži 125I (poluvijek: 60 dana) koji emitira jonizirajuće X (28 keV) i γ (35,5 keV) zračenje. Ovaj radioaktivni proizvod može se prenijeti samo ovlaštenim osobama i samo ga ovlaštene osobe mogu upotrebljavati; kupnja, skladištenje, upotreba i razmjena radioaktivnih proizvoda podliježu zakonodavstvu zemlje krajnjeg korisnika. Proizvod se ni u kojem slučaju ne smije davati ljudima ili životinjama. Sva radioaktivna postupanja trebaju se obavljati u određenom prostoru, dalje od uobičajenih prolaza. U laboratoriju se mora voditi evidencija o zaprimanju i skladištenju radioaktivnih materijala. Treba odvojiti laboratorijsku opremu i stakleno posuđe, koji mogu biti kontaminirani radioaktivnim tvarima, kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija različitih radioizotopa. Svi radioaktivni izljevi moraju se odmah očistiti u skladu s postupcima zaštite od zračenja. Radioaktivni otpad mora se zbrinuti u skladu s lokalnim propisima i smjernicama tijela koja su nadležna za laboratorij. Poštivanje osnovnih pravila zaštite od zračenja osigurava odgovarajuću zaštitu.
	Komponente ljudske krvi uključene u ovaj komplet testirane su metodama koje su odobrili Europska unija i/ili FDA te su bile negativne na HBsAg, anti-HCV i anti-HIV-1 i 2. Nijedna poznata metoda ne može pružiti potpunu sigurnost da se derivatima ljudske krvi neće prenijeti hepatitis, AIDS ili druge infekcije. Stoga se s reagensima, uzorcima seruma ili plazme treba postupati u skladu s lokalnim sigurnosnim postupcima.
	Svi proizvodi životinjskog podrijetla i njihovi derivati prikupljeni su od zdravih životinja. Goveđi sastojci potječu iz zemalja u kojima nije prijavljena goveđa spongiformna encefalopatija (BSE). Unatoč tome, komponente koje sadrže životinjske tvari treba smatrati potencijalno zaraznima.

	Ovaj proizvod sadržava koncentracije azida ispod opasne razine, a koje pri ponovljenom kontaktu s olovom i bakrom, uobičajeno prisutnim u vodovodnim odvodima, mogu dovesti do nakupljanja spojeva osjetljivih na udarce. Natrijev azid tvori eksplozivne spojeve s teškim metalima.
	Pročitajte Upute za upotrebu.
	Nemojte upotrebljavati nakon isteka roka navedenog na etiketi (format GGGG-MM-DD).
	Pridržavajte se općeprihvaćenih sigurnosnih mjera i laboratorijskih tehnika pri rukovanju reagensima i uzorcima pacijenata.
	Više informacija potražite u Sigurnosno-tehničkom listu (MSDS) .
	Koncentracija analita u određenom uzorku pacijenta, određena analizama različitih proizvođača , može varirati zbog razlika u metodama analize, kalibraciji i specifičnosti reagensa . Vrijednosti izmjerene analizama različitih proizvođača ne mogu se međusobno zamjenjivati .
	Reagensi iz različitih serija kompleta ne smiju se miješati .

10. OGRANIČENJA

- Ovaj proizvod **nije** namijenjen za **samostalnu dijagnostičku upotrebu**. Rezultate ovog testa treba tumačiti samo u kombinaciji s drugim dijagnostičkim mjerama, simptomima i kliničkom procjenom.
- Heterofilna antitijela** u ljudskoj krvi mogu reagirati s reagensnim imunoglobulinima, ometajući *in vitro* imunološke pretrage.
Pacijenti koji su rutinski **izloženi životinjama ili serumskim proizvodima životinjskog podrijetla** mogu biti skloni ovoj interferenciji, a **u slučaju prisutnosti heterofilnih antitijela mogu se uočiti anomalne vrijednosti**. Pažljivo procijenite rezultate pacijenata u kojih postoji sumnja na prisutnost ovih antitijela.
Ako rezultati nisu u skladu s drugim kliničkim opažanjima, prije postavljanja dijagnoze treba zatražiti dodatne informacije.
- Uzorci pacijenata koji su primili pripravke **mišjih monoklonskih antitijela za dijagnostiku ili terapiju** mogu sadržavati **ljudska antitijela protiv miša (HAMA)**. Takvi uzorci mogu pokazati ili **lažno povišene ili snižene** vrijednosti pri testiranju s pomoću kompleta za analizu koji koriste mišja monoklonska antitijela.
- Obilježivač, kalibrator, kontrole i razrjeđivač uzoraka** stabilni su do datuma isteka roka trajanja ako se čuvaju pod navedenim uvjetima skladištenja i mogu se **ponovno upotrijebiti samo jednom**.
Svaka **epruveta** može se **upotrijebiti samo jednom**.
Svježe pripremljena **otopina za ispiranje treba se upotrijebiti istog dana**. Pripremite **kalibracijsku krivulju za svaki pokus**. Nemojte upotrebljavati podatke iz prethodnih pokusa.
Promjene u fizičkom izgledu reagensa u kompletu mogu ukazivati na nestabilnost ili pogoršanje koje može utjecati na značajke. U ovom slučaju reagensi iz kompleta **više se ne smiju ponovno koristiti**.
- Savjetuje se pripaziti pri određivanju kalcitonina u pacijenata s hiperbilirubinemijom.

11. ZNAČAJKE ANALITIČKE UČINKOVITOSTI

U ovom odjeljku navedeni su reprezentativni podaci o učinkovitosti. Rezultati ispitivanja dobiveni u pojedinim laboratorijima mogu se razlikovati od predstavljenih podataka.

TOČNOST MJERENJA

ISTINITOST MJERENJA

% **oporavka** u usporedbi scertificiranimreferentnim materijalom **iznosi između 80 i 120 %** za sve testirane uzorke.

Certificirani referentni materijal	Međunarodni standard NIBSC 89/620 Svjetske zdravstvene organizacije
Testirani raspon koncentracije	12,5 – 1000 pg/ml
Broj uzoraka	21 (3 uzorka s po 7 razina)
Prosječan oporavak (%)	96,6 %

PRECIZNOST MJERENJA

Tri uzorka ljudskog seruma mjerila su **tri rukovatelja** tijekom **pet dana**, s **dvama pokusima dnevno**, u **tri ponavljanja** koristeći **dvije serije reagensa**, u skladu sa smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP05-A3.

Rezultati ove studije za odabrane uzorke sažeti su u sljedećoj **tablici**:

Uzorak	Serija A				Serija B			
	Prosje k (pg/ml)	Pono vljivo st (%CV)	U laborato riju (%CV)	Reprodu cibilnost (%CV)	Prosje k (pg/ml)	Pono vljivo st (%CV)	U laborato riju (%CV)	Reprodu cibilnost (%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

ANALITIČKA OSJETLJIVOST

GRANICA PRAZNOG UZORKA (LoB)

Granica praznog uzorka (LoB) za komplet CT-U.S.-IRMA iznosi 1,70 pg/ml, a utvrđena je u skladu sa smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP17-A2. **Četiri prazna uzorka** (Cal0) mjerio je **jedan rukovatelj** u **pet ponavljanja** po seriji na **dvije serije kompleta** tijekom **tri dana**.

LoB	1,70 pg/ml
-----	------------

GRANICA DETEKCIJE (LoD)

Granica detekcije (LoD) za komplet CT-U.S.-IRMA iznosi 3,70 pg/ml, a utvrđena je u skladu sa smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP17-A2 te s omjerom lažno pozitivnih rezultata (α) manjim od 5 % i lažno negativnih rezultata (β) manjim od 5 %; temelji se na **240 određivanja, s 120 replika praznog uzorka i 120 replika uzoraka niskog razina** (tj. **4 prazna uzorka u 5 replika po seriji i 5 uzoraka ljudskog seruma s niskom razinom kalcitonina u 4 replike po seriji, što mjeri 1 rukovatelj na 2 serije kompleta tijekom 3 dana**); i LoB od 1,70 pg/ml.

LoD	3,70 pg/ml
-----	------------

GRANICA KVANTIFIKACIJE (LoQ)

Granica kvantifikacije (LoQ) za komplet CT-U.S.-IRMA iznosi 7,86 pg/ml, a utvrđena je u skladu sa smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP17-A2; temelji se na **120 određivanja** (tj. **5 uzoraka ljudskog seruma s niskom razinom kalcitonina, što mjeri 1 rukovatelj u 4 replike po seriji na 2 serije kompleta tijekom 3 dana**); LoQ je određen kao najniža koncentracija kalcitonina koja se može ponovljivo mjeriti s pomoću **ciljne vrijednosti CV-a za međuserijsku preciznost od 20 %**.

LoQ	7,86 pg/ml
-----	------------

ANALITIČKA SPECIFIČNOST

OMETAJUĆE TVARI

Potencijalno ometajuće tvari određene su prema smjernicama iz CLSI-jevih dokumenata EP07 i EP37. Tvari koje su ispitane radi potencijala da ometaju učinkovitost testiranja (vidjeti **Tablicu**) dodane su u **dva različita uzorka ljudskog seruma s koncentracijom kalcitonina između 17 i 419 pg/ml**. Utvrđeno je da **ne uzrokuju ometanje (dopuštena razlika u koncentraciji između uzoraka s interferentom i bez njega < 15 %) pri koncentracijama koje se očekuju u ciljanoj populaciji pacijenata i koje su navedene u sljedećoj tablici**:

Ometajuća tvar	Testirane koncentracije
Bilirubin, konjugirani	0,4 – 2,0 mg/dl
Kalcijev klorid	9 – 12 mg/dl
Glukoza	40 – 220 mg/dl
Reumatoidni faktor	20 – 200 IU/ml
Ukupno kolesterola	150 – 220 mg/dl
Trigliceridi	100 – 250 mg/dl
Hemoglobin	250 – 500 mg/dl
Acetilsalicilna kiselina	20 – 40 mg/dl

Paracetamol	10 – 30 µg/ml
Prednizolon	3 – 30 µg/ml
Karbizol	3 – 300 µg/ml
Dakarbazin	0,8 – 8 µg/ml
Doksorubicin	640 – 1920 mg/dl
Propiltiouracil	5 – 10 µg/ml
Vandetanib	500 – 1000 ng/ml

Interferencija za nekonjugirani bilirubin uočena je pri 15 mg/dl samo u slučaju uzorka 1 (oko 50 pg/ml). Međutim, uobičajene referentne vrijednosti nekonjugiranog bilirubina kod ljudi su 0,2 - 0,8 mg/dl te pri 2 mg/dl nije zabilježena nikakva interferencija. Posljedično, savjetuje se **pripaziti** pri određivanju kalcitonina **u pacijenata s hiperbilirubinemijom**.

UNAKRSNO REAKTIVNE TVARI

Potencijalno unakrsno reaktivne tvari (tj. ometajuće tvari koje su strukturno slične antigenu od interesa) testirane su prema smjernicama iz CLSI-jeva dokumenta EP07. Tvari koje su analizirane radi potencijala da ometaju učinkovitost testiranja (vidjeti **Tablicu**) dodane su u **dva različita uzorka ljudskog seruma s** koncentracijom kalcitonina između 46 i 346 pg/ml. Utvrđeno je da **ne dolazi do unakrsne kontaminacije (dozvoljena razlika u koncentraciji** između uzoraka s unakrsno reaktivnom tvari i obrnuto,

u odnosu na koncentraciju unakrsno reaktivne tvari < 15%) pri koncentracijama navedenima u sljedećoj tablici:

Ometajuća tvar	Testirane koncentracije
kalcitonin lososa:	0,01 – 0,10 – 1 µg/ml
α-CGRP	0,01 – 0,10 – 1 µg/ml
Kalcitonin-karboksipeptid I (CCP-I)	0,01 – 0,10 – 1 µg/ml
Aminokalcitonin	0,01 – 0,10 – 1 µg/ml
Aminokalcitonin	0,01 – 0,10 – 1 µg/ml

METROLOGSKA SLJEDIVOST VRIJEDNOSTI KALIBRATORA I KONTROLNIH MATERIJALA

Komplet CT-U.S.-IRMA kalibriran je u skladu s Međunarodnim standardima NIBSC 89/620 Svjetske zdravstvene organizacije. Ova kalibracija se redovito provjerava regresijskom analizom i usporedbom s teorijski očekivanim rezultatima primjenom jedne serije reagensa.

Rezultati mjerenja kalcitonina navode se u pg/ml.

Nesigurnost dodijeljenih vrijednosti kalibratora za komplet CT-U.S.-IRMA iznosi %ru(y) = 18,36 %.

RASPON MJERENJA ANALIZE

LINEARNOST

Komplet je testiran na linearnost u rasponu od **8 do 700 pg/ml** i pokazalo se da **je linearan, s maksimalno dopuštenom nelinearnošću od 10 %**, u skladu sa smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP06.

EFEKT KUKE VISOKE DOZE

Prema smjernicama CLSI-jeva dokumenta EP34, ne može se uočiti učinak kuke visoke doze **do 1 000 000 pg/ml**, što je izvan najviše moguće koncentracije u kliničkoj praksi.

DEFINICIJA GRANICE ANALIZE

Prema pretraženoj literaturi, granica analize utvrđena je na 13,69 pg/ml (Meghelli *et al.*, 2018).

12. ZNAČAJKE KLINIČKE UČINKOVITOSTI

REFERENTNI RASPON

Referentni raspon utvrđen je na temelju **uzoraka ljudskog seruma od 192 osobe za koje se pretpostavlja da su zdrave**.

Svojstva referentnog intervala navedena su u sljedećoj tablici:

Identifikacija	N	Prosje k (pg/ml)	Medija n (pg/ml)	SD (pg/ml)	95 % gornja referentna granica (pg/ml)	90 % CI (pg/ml)
Pojedinci za koje se pretpostavlja da su zdravi	192	4,58	3,90	2,70	10,93	8,90 – 12,26

U ovom odjeljku navedeni su reprezentativni podaci o učinkovitosti. Rezultati dobiveni u pojedinim laboratorijima mogu se razlikovati.

TUMAČENJE REZULTATA

Vrijednosti analita treba procijeniti u kombinaciji s kliničkim simptomima i/ili drugim laboratorijskim parametrima. Vrijednosti više od gornje referentne granice od 95 %, kako je navedeno u prethodnoj tablici, trebale bi se smatrati patološkima u odnosu na namjenu i uzimajući u obzir ograničenja.

Napomena: Preporučuje se da svaki laboratorij utvrdi vlastiti referentni raspon na temelju reprezentativnih skupina pacijenata i/ili da provjeri valjanost podataka iz komercijalnog testnog kompleta proizvođača.

DIJAGNOSTIČKA SPECIFIČNOST I OSJETLJIVOST

Nekoliko studija podupire upotrebu CT testiranja pomoću kompleta CT-U.S.-IRMA za pomoć pri dijagnosticiranju MTC-a. U studiji koju su proveli Meghelli *et al.* (Meghelli *et al.*, 2018) doista se navodi klinička učinkovitost visoke kvalitete, odnosno visoka specifičnost (98 %) i osjetljivost (83 %). Prednost primjene mjerenja CT-a (posebno s kompletom CT-U.S.-IRMA) u odnosu na druge dijagnostičke tehnike za MTC potvrdili su Hahm *et al.* (Hahm *et al.*, 2001). Izračunali su granične vrijednosti u skladu s literaturom za druge uređaje za mjerenje CT-a (Hahm *et al.*, 2001). Konačno, Vardarli *et al.* (Vardarli *et al.*, 2021) pokazuju visoke pokazatelje kliničke učinkovitosti, kao što su osjetljivost (0,99), specifičnost (0,99), pozitivni omjer vjerojatnosti (72,4) i negativni omjer vjerojatnosti (0,01).

U literaturi je dokazana i druga klinička korist predviđena za komplet CT-U.S.-IRMA, odnosno postoperativno praćenje MTC-a. Konkretno, Barbet *et al.* (Barbet *et al.*, 2005) pokazuju da komplet CT-U.S.-IRMA može proizvesti vrijeme udvostručenja pri određenoj granici u skladu s onima predstavljenima u literaturi za druge proizvode, čime se dokazuje klinička relevantnost i vremena udvostručenja CT-a i kompleta CT-U.S.-IRMA. Isto vrijedi i za studiju koju su proveli Cho *et al.* (Cho *et al.*, 2016) i Jung *et al.* (Jung *et al.*, 2016) o postoperativnim pragovima za strukturni recidiv i biokemijsku remisiju.

13. VAŽNA NAPOMENA

Svaki ozbiljan incident koji se dogodio u vezi s proizvodom mora se prijaviti društvu DIAsource ImmunoAssays S.A. i nadležnom tijelu zemlje u kojoj se nalazi korisnik i/ili pacijent.

Sažetak o sigurnosti i performansama dostupan je na zahtjev.

14. LITERATURA

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. *Istraživanje najbolje prakse & a. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(1), 101655. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101655>

Garofalo, 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 (ur.), *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. SIMBOLI

Simboli koji se koriste u Uputama za upotrebu i na označavanju proizvoda kompleta DiaSource CT-U.S.-IRMA sažeto su prikazani u sljedećoj tablici, osim simbola za komponente kompleta koje su navedene u odjeljku „4. ISPORUČENI MATERIJAL”:

Simbol	Naziv	Opis
	Proizvođač	Navodi se proizvođač medicinskog proizvoda. Uz ovaj simbol navedeni su naziv i adresa proizvođača.
	Datum proizvodnje	Navodi se datum kada je medicinski proizvod proizveden. Datum je iskazan u formatu GGGG-MM-DD.
	Rok upotrebe	Navodi se datum nakon kojeg se medicinski proizvod više ne smije koristiti. Datum je iskazan u formatu GGGG-MM-DD.
	Broj serije	Navodi se broj serije proizvođača.
	Kataloški broj	Navodi se kataloški broj proizvođača.
	Temperaturno ograničenje	Navode se minimalne i maksimalne temperature kojima medicinski proizvod može biti sigurno izložen, npr. od 2 °C do 8 °C.
	Biološki rizici	Navode se moguće biološke opasnosti povezane s medicinskim proizvodom.

	Nemojte ponovno upotrijebiti	Naznačuje komponentu ili komplet namijenjen jednokratnoj upotrebi.
	Pročitajte Upute za upotrebu	Naznačuje da treba pročitati Upute za upotrebu.
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod	Naznačuje medicinski proizvod namijenjen za upotrebu kao <i>in vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod.
	Sadržava dovoljno za	Naznačuje ukupan broj testova koji se mogu obaviti s pomoću medicinskog proizvoda, npr. 96.
	Nije namijenjeno za samotestiranje	Naznačuje da pacijent ne može sam upotrebljavati proizvod, već se on mora upotrebljavati u laboratoriju.
	Prijevod	Naznačuje da su izvorne informacije o medicinskom proizvodu prevedene uz izvorne informacije ili umjesto njih.
	Oznaka CE	Oznaka sukladnosti CE prema Uredbi (EU) 2017/746 o <i>in vitro</i> dijagnostičkim medicinskim proizvodima, s registracijskim brojem prijavljenog tijela.
	Jedinstvena identifikacija proizvoda	Naznačuje nositelja koji sadržava informacije o jedinstvenoj identifikaciji proizvoda.
	Proizvodi dobiveni iz ljudske krvi ili plazme	Naznačuje <i>in vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod koji sadržava ili uključuje proizvode dobivene iz ljudske krvi ili plazme.
	Biološki proizvodi životinjskog podrijetla	Naznačuje <i>in vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod koji sadržava biološka tkiva ili stanice ili elemente životinjskog podrijetla.
	Liofilizirani proizvod	Naznačuje da je proizvod liofiliziran.
	Rekonstitucija	Naznačuje da se proizvod mora rekonstituirati u volumenu naznačenom u okviru s desne strane.
	Radioaktivno	Naznačuje prisutnost radioaktivne tvari.
	Iritans, senzibilizirajući, štetan	To su tvari koje, ako se apsorbiraju kroz kožu, mogu izazvati takvu reakciju preosjetljivosti (hipersenzitivnosti) da će naknadno izlaganje toj tvari ili pripravku uzrokovati karakteristične neželjene učinke.