

BÜHLMANN fPELA[®] turbo

Turbidimetrijska analiza elastaze gušterače
za profesionalnu upotrebu

Komplet Reagensa

B-KPELA-RSET

Verzija A2

Za *In Vitro* dijagnostičku upotrebu



Proizvođač

BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch

Švicarska

Tel.: +41 61 487 1212

Fax: +41 61 487 1234

info@buhlmannlabs.ch

NAMJENJENA UPOTREBA

BÜHLMANN fPELA[®] turbo je *in vitro* dijagnostički test za kvantitativno određivanje elastaze gušterače u ljudskom fekalnom ekstraktu. Rezultati se mogu koristiti kao pomoć pri određivanju egzokrine insuficijencije gušterače kod pacijenata koji pate od stanja poput kroničnog pankreatitisa i cistične fibroze u kombinaciji s drugim laboratorijskim i kliničkim nalazima. BÜHLMANN fPELA[®] turbo analiza namijenjena je izvođenju na kliničkim kemijskim analizatorima. Samo za laboratorijsku upotrebu.

NAČELO ANALIZE

BÜHLMANN fPELA® turbo analiza je turbidimetrijski imunološki test pojačan česticama (PETIA) i omogućuje automatiziranu kvantifikaciju elastaze gušterače u fekalnom ekstraktu na kliničkim kemijskim analizatorima. Fekalni uzorci ekstrahiraju se ekstrakcijskim puferom korištenjem CALEX® Cap uređaja za ekstrakciju te se primjenjuju u konačnom razrijeđenju od 1:500. Ekstrakti se inkubiraju sa reakcijskim puferom i mješaju sa polistirenskim nanočesticama obloženim sa antitijelima specifičnim za elastazu gušterače (imunočestice). Elastaza gušterače dostupna u uzorku posreduje u aglutinaciji imunočestica. Zamućenost uzorka, mjerena upijanjem svjetla, povećava se stvaranjem kompleksa elastaza gušterače-imunočestica i proporcionalna je koncentraciji elastaza gušterače. Otkriveno upijanje svjetla omogućuje kvantifikaciju koncentracije elastaze gušterače putem interpolacije na utvrđenoj kalibracijskoj krivulji.

ISPORUČENI REAGENSI

Reagensi	Količina	Kod	Priprema
Reakcijski pufer (R1) MES puferirana fiziološka otopina	1 bočica 27,0 mL	B-KPELA-R1	Spremno za upotrebu
Imunočestice (R2) Polistirenske kuglice obložene sa zečjim antitijelima protiv ljudske elastaze gušterače	1 bočica 5,1 mL	B-KPELA-R2	Spremno za upotrebu

Tablica 1: Isporučeni reagensi

ČUVANJE I STABILNOST REAGENSA

Neotvoreni reagensi
Čuvati na 2-8 °C. Ne upotrebljavati komplet nakon isteka roka trajanja otisnutog na naljepnici.
Stabilnost nakon prvog otvaranja¹
Skladištiti do 3 mjeseca (91 dan) na 5-12°C.

Tablica 2: Čuvanje i stabilnost reagensa

Ne zamrzavati reagense!

¹ Stabilnost nakon prvog otvaranja utvrđene su na Roche cobas® 6000 c501 instrumentu.

POTREBNI ALI NEISPORUČENI MATERIJALI

Reagensi	Količina	Kod
BÜHLMANN fPELA® turbo Kalibracijski Komplet Kalibratori 1-6 za postavljanje kalibracijske krivulje u šest točaka	1 x 6 bočica 1 mL/bočica	B-KPELA-CASET
BÜHLMANN fPELA® turbo Kontrolni Komplet Kontrole nisko i visoko	3 x 2 bočica 1 mL/bočica	B-KPELA-CONSET
CALEX® Cap Ekstrakcijski uređaj ispunjen sa ekstrakcijskim puferom	50 epruveta 200 epruveta 500 epruveta	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500

Tablica 3: Potrebni ali neisporučeni materijali

UPOZORENJA I MJERE OPREZA

- Ovaj test je samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Ovaj komplet sadrži komponente razvrstane u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008: 2-metil-4-izotiazolin-3-on hidroklorid (konc. $\geq 0,0015\%$), stoga reagensi mogu izazvati alergijske reakcije na koži (H317).
- Izbjegavati dodir reagensa s kožom, očima ili sluznicom. Ako dođe do dodira, odmah isprati velikom količinom vode; inače može doći do nadražaja.
- Preporuča se da testom rukuje kvalificirano osoblje, u skladu s Dobrom laboratorijskom praksom (GLP).
- Imunočestice sadrže potencijalno zarazne tvari životinjskog podrijetla i s njima treba postupati oprezno. Zbrinjavanje svih odbačenih materijala treba biti u skladu sa lokalnim zahtjevima.
- R1 sadrži MES (2-(N-morfolino)etansulfonsku kiselinu) koja može biti nadražujuća za oči i kožu. Rukovati s dužnim oprezom.
- R2 sadrži nanočestice polistirena.
- Neiskorištenu otopinu treba odložiti u skladu s lokalnim državnim i saveznim propisima.

Tehničke mjere opreza

- Molimo da se uravnoteži reagense, kontrole, kalibratore i uzorke kako je opisano u bilješci o primjeni.
- Isparavanje kalibratora i kontrola na analizatoru moglo bi dovesti do netočnih rezultata. Pokrenuti analizu odmah nakon punjenja analizatora.
- Ne miješati reagense R1 i R2 iz različitih serija reagensa niti mijenjati poklopce između reagensa.
- Reagens R2, jednom kada je zamrznut, više se ne može koristiti.
- Analiza je osmišljena za uzorke fekalnog ekstrakta pripremljene korištenjem BÜHLMANN CALEX® Cap uređaja.
- Uvjeriti se da uzorci nemaju mjehuriće prije izvođenja testa.
- Prijenos uzorka ovisi o kliničkom kemijskom analizatoru. Za više informacija pogledati napomenu za specifičnu primjenu analizatora.

PRIKUPLJANJE I SKLADIŠTENJE UZORAKA

Za postupak ekstrakcije, potrebno je manje od 1 g izvornog uzorka stolice. Prikupiti uzorak stolice u obične epruvete.

Važno: Uzorak se mora uzeti bez ikakvih kemijskih ili bioloških dodataka.

Transport i skladištenje uzoraka

Uzorke stolice treba obraditi u laboratoriju unutar 6 dana od prikupljanja. Uzorci stolice mogu se otpremiti i čuvati na sobnoj temperaturi (do 28°C) ili u hladnjaku. Za dulje skladištenje zamrznuti uzorke na -20°C. Ne preporuča se više od 2 ciklusa smrzavanja i odmrzavanja.

EKSTRAKCIJA UZORKA STOLICE I POHRANA EKSTRAKTA

Uzorci tekuće stolice ne mogu se mjeriti korištenjem BÜHLMANN fPELA® turbo analize (pogledajte odjeljak "Ograničenja" u nastavku).

Slijediti uputstva za upotrebu dostavljena sa CALEX® Cap kompletom. Ekstrakti fekalnih uzoraka pripremljeni korištenjem CALEX® Cap imati će konačno razrijeđenje od 1:500 i spremni su za upotrebu.

Važno: Neka ekstrakt stolice stoji najmanje jedan sat prije nastavka centrifugiranja i naknadnog mjerenja.

Važno: Centrifugirati CALEX® Cap 10 minuta na 1000-3000 x g prije pokretanja BÜHLMANN fPELA® turbo postupka.

Ekstrakti elastaze gušterače dobiveni pomoću CALEX® Cap uređaja stabilni su na sobnoj temperaturi ($\leq 28^{\circ}\text{C}$) tijekom 8 dana, na $2-8^{\circ}\text{C}$ tijekom 12 dana i na -20°C najmanje 24 mjeseca.

CALEX® Cap ekstrakti mogu se zamrznuti i pohraniti unutar CALEX® Cap uređaja. Ekstrakti mogu biti podvrgnuti pet ciklusa zamrzavanja i odmrzavanja. Prije mjerenja, ostaviti zamrznute ekstrakte da se uravnoteže na sobnoj temperaturi, temeljito miješati na vorteksu 10 sekundi i centrifugirati u skladu sa uputstvima za upotrebu testa.

POSTUPAK ANALIZE

Bilješke o primjeni / instalacija testa

Postupci analize za BÜHLMANN fPELA® turbo su postavljeni na nekoliko kliničkih kemijskih analizatora. Potvrđene bilješke za primjenu koje opisuju instalaciju i analizu na određenim instrumentima su dostupne od strane BÜHLMANN na zahtjev. Prateći priručnici za instrumente moraju se uzeti u obzir prilikom postavljanja instrumenta, održavanja, izvršavanja i mjera opreza.

Priprema reagensa

Isporučeni reagensi su spremni za upotrebu. Miješati lagano prije stavljanja na instrument. Bočice sa reagensima mogu stati izravno u instrument, osim ako nije drugačije navedeno u bilješci za primjenu.

Postavljanje kalibracijske krivulje

BÜHLMANN fPELA® turbo Kalibracijski Komplet se koristi za uspostavljanje kalibracijske krivulje u šest točaka u skladu sa priručnikom od instrumenta. Kalibracijske vrijednosti su specifične za seriju. Nova kalibracija se mora provesti za svaki novi kalibrator i seriju reagensa. Inače, periodične kalibracije treba provoditi svakih jedan do dva mjeseca u skladu s napomenama za primjenu instrumenta. Pogledati QC-tehničke liste dostavljene sa BÜHLMANN fPELA® turbo Kalibracijskim Kompletom za dodijeljene vrijednosti kalibratora. Kontaktirati BÜHLMANN podršku ako kalibracija ne može biti izvedena bez pogreške.

QC kontrole

BÜHLMANN fPELA® turbo Kontrolni komplet treba analizirati svaki dan prije izvođenja ekstrakata fekalnih uzoraka pacijenta kako bi se potvrdila kalibracijska krivulja. Kontrole imaju dodijeljene raspone vrijednosti navedene na QC-tehničkim listama isporučenima sa svakom serijom BÜHLMANN fPELA® turbo Kontrolnog Kompleta. Kontrolna mjerenja moraju biti unutar

navedenih raspona vrijednosti kako bi se postigli valjani rezultati za ekstrakte fekalnih uzoraka pacijenta.

Ako kontrolne vrijednosti nisu važeće, ponovite mjerenje sa svježim kontrolama. Ako kontrolne vrijednosti ostanu nevažeće, recalibrirati test. Ako se valjane kontrolne vrijednosti ne mogu postići, nakon izvođenja gore opisanih koraka, kontaktirati BÜHLMANN podršku.

Mjerenje ekstrakta fekalnog uzorka pacijenta

Jednom kad se kalibracijska krivulja utvrdi i potvrdi sa kontrolama, pacijentov fekalni ekstrakt se može mjeriti. Provesti mjerenje fekalnog ekstrakta pacijenta u skladu sa bilješkama za primjenu i priručnikom od instrumenta.

Rezultati

Rezultati se računaju automatski na kliničkom kemijskom analizatoru i prikazuju u µg/g osim ako nije drugačije navedeno u odgovarajućim specifičnim napomenama za primjenu kliničkog kemijskog analizatora.

NORMIRANJE

BÜHLMANN fPELA® turbo normiran je prema internom referentnom materijalu.

OGRANIČENJA

- Visok sadržaj vode u uzorku stolice (uzorci tekuće stolice) dovodi do podcjenjivanja koncentracije fekalne elastaze gušterače. Preporučuje se uzimanje uzorka stolice neki drugi dan.
- Rezultate testova treba tumačiti zajedno sa informacijama dostupnim iz kliničke procjene pacijenta i ostalim dijagnostičkim postupcima.
- Rizik od lažno negativne dijagnoze veći je za bolesnike s blagom i umjerenom insuficijencijom u usporedbi s pacijentima s teškom insuficijencijom (ref. 1). Korisnost testiranja fekalne elastaze gušterače ograničena je u bolesnika s dijabetesom (ref. 2, 3).
- Ispitivanja interferencije pokazuju pozitivni bias od 20% u uzorcima koji sadrže pankreatin (Creon®) što odgovara dnevnoj dozi od 757,5 kU/dan, uz pretpostavku dnevne težine stolice od 150 g. To je umjereno ispod maksimalne preporučene doze od 800 kU/dan.
- Ispitivanja interferencije pokazuju negativni bias od 20% u uzorcima koji sadrže lansoprazol što odgovara dnevnoj dozi od 229,1 mg/dan, uz pretpostavku dnevne težine stolice od 150 g i faktor izlučivanja lansoprazola od 64%. To je iznad maksimalne preporučene doze od 180 mg/dan.

- Ispitivanja interferencije pokazuju negativni bias od 20% u uzorcima koji sadržeesomeprazol što odgovara dnevnoj dozi od 266,7 mg/dan. To je iznad maksimalne preporučene doze od 160 mg/dan.

Ispitivanja interferencije pokazuju negativni bias od 20% u uzorcima koji sadržeomeprazol što odgovara dnevnoj dozi od 285,0 mg/dan. To je iznad maksimalne preporučene doze od 120 mg/dan.

TUMAČENJE REZULTATA

Koncentracija fekalne elastaze	Indikacija
200 to >500 µg/g	Normalan rad gušterače
<200 µg/g	Insuficijencija gušterače

Tablica 4: Tumačenje rezultata (ref. 1)

OČEKIVANE VRIJEDNOSTI

Stotinu dvadeset i osam (128) uzoraka stolice dobrovoljaca koji su se deklarirali kao zdravi izmjereno je koristeći BÜHLMANN fPELA® turbo. Dobiveni su sljedeći rezultati:

Koncentracija fekalne elastaze	Broj zdravih ispitanika
200 to >500 µg/g	114
<200 µg/g	14

Tablica 5: Očekivane vrijednosti

KARAKTERISTIKE DJELOVANJA

Predstavljene karakteristike djelovanja utvrđene su na Roche cobas® 6000 c501 instrumentu, osim ako nije drugačije navedeno. Pogledati specifične napomene za primjenu kliničkog kemijskog analizatora za karakteristike djelovanja na ostalim kliničkim kemijskim analizatorima.

Usporedba metoda: BÜHLMANN fPELA® turbo u odnosu na ScheBo® Pancreatic Elastase 1™

Studija usporedbe metoda napravljena je u skladu s CLSI smjernicom EP09-A3. Sto osam (108) uzoraka izmjereno je korištenjem 3 serije BÜHLMANN fPELA® turbo tijekom 4 dana. Srednje referentne vrijednosti, s koncentracijama elastaze u rasponu od 21,0-444,9 µg/g, utvrđene su s 2 serije (2 ponavljanja po seriji) ScheBo® Pancreatic Elastase 1™ testa. Odstupanje je određeno korištenjem Passing-Bablok linearne regresije i Bland-Altmanove analize.

Bland-Altman Analiza			Passing-Bablok Regresijska Analiza			
Srednje odstupanje (95% IP)	Donja LoA (95% IP)	Gornja LoA (95% IP)	Nagib (95% IP)	Sjecište (95% IP)	Odstupanje na 200 µg/g (95% IP)	r
3,6% (-4,8%, 12,1%)	-83,0% (-97,4%, -68,5%)	90,2% (75,8%, 104,7%)	0,90 (0,80, 1,04)	13,7 (-3,0, 27,2)	-2,7% (-17,2%, 14,0%)	0,847

Mogućnost obnavljanja: 1,9-6,2% CV

Mogućnost obnavljanja je utvrđena prema CLSI smjernici EP05-A3 korištenjem 3 instrumenta/serije x 5 dana x 5 ponavljanja dizajna studije i kriterija prihvatljivosti od 15% CV. Testiranje je obavljeno na instrumentima Roche c501, Beckman Coulter AU480 i Mindray BS380. Analizirano je šest (6) ekstrakata uzoraka stolice.

ID	Srednja vrijednost [µg/g]	n	Unutar jednog ciklusa		Između-dana		Između-serija/instrument		Ukupna	
			SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV
S1	78,8	75	1,6	2,1%	0,4	0,5%	1,1	1,4%	2,0	2,5%
S2	188,7	75	1,3	0,7%	0,7	0,3%	3,4	1,8%	3,7	1,9%
S3	284,3	75	1,6	0,6%	2,1	0,8%	10,2	3,6%	10,5	3,7%
S4	400,5	75	2,2	0,5%	1,7	0,4%	11,2	2,8%	11,6	2,9%
S5	912,3	75	21,6	2,4%	0,0	0,0%	52,7	5,8%	56,9	6,2%
S6	1998,6	75	23,8	1,2%	9,5	0,5%	67,4	3,4%	72,1	3,6%

Mogućnost ponavljanja: 0,6-1,9% CV

Preciznost unutar laboratorija: 0,9-2,2% CV

Mogućnost ponavljanja i unutar-laboratorijska preciznost utvrđene su prema CLSI smjernici EP05-A3 korištenjem standardiziranih 20 dana x 2 izvođenja x 2 ponovljena dizajna studije i kriterija prihvatljivosti od 10 % CV. Analizirano je šest (6) ekstrakata uzoraka stolice.

ID	Srednja vrijednost [µg/g]	n	Unutar jednog ciklusa		Između-dana		Između-serija/instrument		Ukupna	
			SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV
S1	77,0	80	1,5	1,9%	0,8	1,1%	0,0	0,0%	1,7	2,2%
S2	188,9	80	1,2	0,7%	1,3	0,7%	1,8	1,0%	2,6	1,4%
S3	273,0	80	2,1	0,8%	2,1	0,8%	1,8	0,7%	3,5	1,3%
S4	404,1	80	2,4	0,6%	1,4	0,4%	2,3	0,6%	3,6	0,9%
S5	946,6	80	9,1	1,0%	7,5	0,8%	7,9	0,8%	14,2	1,5%
S6	2046,0	80	11,8	0,6%	6,9	0,3%	21,5	1,1%	25,5	1,2%

Mogućnost obnavljanja ekstrakcije – CALEX® Cap: 6,9%-13,8% CV

Mogućnost obnavljanja ekstrakcije je utvrđena prema CLSI smjernici EP05-A3 korištenjem 2 dana x 2 operatera x 3 CALEX® Cap serije x 3 ekstrakcije x 2 ponovljena dizajna studije. Analizirano je šest (6) kliničkih uzoraka stolice.

ID	Srednja vrijednost [µg/g]	n	Unutar-ekstrakcije		Između-ekstrakcije		Ukupna preciznost	
			SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV	SD [µg/g]	%CV
10236	54,7	72	1,1	2,1%	2,9	5,3%	4,4	8,1%
10202	97,9	72	0,8	0,8%	4,5	4,6%	10,7	10,9%
10265	230,8	72	2,0	0,9%	13,4	5,8%	16,0	6,9%
10192	396,6	72	2,9	0,7%	34,7	8,8%	44,2	11,1%
10177	930,9	72	13,8	1,5%	98,0	10,5%	128,8	13,8%
10185	2126,5	72	13,9	0,7%	189,1	8,9%	204,3	9,6%

Točnost/ Oporavak: 99,8-107,7%

Šest (6) ekstrakata uzoraka stolice iz kliničkih uzoraka s razinama elastaze u rasponu od 15,8 - 355,7 µg/g dodano je s 55 µg/g elastaze u materijalu kalibratora. Dodavanje je provedeno na 10% volumena ekstrakta uzorka. „Osnovnim“ uzorcima dodana je odgovarajuća količina ekstrakcijskog pufera. „Osnovni“ i „osnovni + dodatak“ uzorci mjereni su u četiri (4) ponavljanja.

Prijenos uzorka

Prijenos uzorka je utvrđen prema CLSI smjernici EP10-A2. Nije otkriven statistički značajan prijenos pomoću BÜHLMANN fPELA® turbo testa na Roche cobas® 6000 c501 instrumentu.

Granica slijepog uzorka (LoB): 0,8 µg/g

LoB je utvrđen prema CLSI smjernici EP17-A2 korištenjem klasičnog pristupa i neparametarske analize.

Granica Detekcije (LoD): 2,3 µg/g

LoD je utvrđen prema CLSI smjernici EP17-A2 korištenjem klasičnog pristupa i neparametarske analize.

Granica Kvantitacije (LoQ): 5,7 µg/g

LoQ je utvrđen u skladu sa CLSI smjernicom EP17-A2, na temelju 60 određivanja i cilju preciznosti od 20% CV.

Linearni raspon: 3,4 do 5024,2 µg/g

Linearni raspon BÜHLMANN fPELA[®] turbo je određen prema CLSI smjernici EP06-A. Uzorci sa koncentracijom preko 500 µg/g su razrijeđeni automatski 1:10 pomoću analizatora. Maksimalno odstupanje od linearosti od 10% ili 10 µg/g, za uzorke ispod 100 µg/g je dopušteno.

Hookov Efekt Visoke Doze

Uzorci s koncentracijama do 17'231 µg/g mogu se mjeriti bez ograničavanja mjernog raspona analize. Uključivanje prozone provjere proširuje raspon testiranja do 18'891 µg/g.

Unakrižna reaktivnost

Unakrižna reaktivnost BÜHLMANN fPELA[®] turbo analize s molekulama sličnim ljudskoj elastazi procijenjena je prema CLSI smjernici EP07-A2. Bias u rezultatima veći od 10% smatrao se smetnjom.

Nije otkrivena unakrižna reaktivnost sa sljedećim molekulama: svinjski kimotripsin ili svinjska elastaza u koncentracijama od 1 µg/mL u ekstraktu uzorka stolice.

Interferentne tvari

Osjetljivost BÜHLMANN fPELA[®] turbo analize na oralne farmaceutske proizvode, dodatke prehrani kao i hemoglobin procijenjena je prema CLSI smjernici EP07-A2. Odstupanje u rezultatima koje premašuje 10% smatralo se smetnjom.

Nije otkrivena interferencija sa sljedećim tvarima [Koncentracija u mg² / 50 mg stolice]: Prednizon (1,5), acetilcistein (Fluimucil[®]) (1,8); lumakaftor/ivakaftor (Symdeko[®]) (0,8), metformin (3,0), glimepirid (Amaryl[®]) (6,0 µg), ciprofloksacin (Ciproxin[®]) (1,5), ibuprofen (2,4), multivitamin (Berocca[®]) (15 µg), pantoprazol (Nycomed[®]) (0,16), hemoglobin (12,5).

Interferencija je otkrivena za sljedeće tvari: pankreatin (Creon[®]) (800 U), lansoprazol (Agopton[®]) (0,18), esomeprazol (Esomeprazol-Mepha[®]) (0,16), omeprazol (Omeprazol-Mepha[®]) (0,12). Polinomsko prilagođavanje biasa u odnosu na interferentnu koncentraciju pokazalo je da je bias od 20% prekoračen za koncentracije iznad 252,5 U za pankreatin, 0,0475 mg za lansoprazol, 0,0875 mg za esomeprazol i 0,095 mg za omeprazol.

² Osim ako nije drugačije navedeno

REFERENCE

1. Vanga et al., 2018; Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency – Systematic Review and Meta-analysis
2. Hahn et al., 2008, Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus
3. Creutzfeldt et al., 2005, Follow-Up of Exocrine Pancreatic Function in Type-1 Diabetes mellitus.

DNEVNIK PROMJENA

Datum	Verzija	Promjena
2022-07-20	A2	Ažuriranje poglavlja “upozorenja i mjere opreza”, “ograničenja”, “usporedba metoda” i “interferentne tvari” Ažuriranje stabilnosti ekstrakata elastaze gušterače na -20°C Revizija poglavlja “simboli” Uključivanje prijavljenog broja tijela u CE-oznaku – postupak ocjenjivanja sukladnosti u skladu s IVDR 2017/746

IZVJEŠĆIVANJE O INCIDENTIMA U DRŽAVAMA ČLANICAMA EU-A

Ukoliko se dogodio bilo kakav ozbiljan incident u vezi s ovim uređajem, molimo vas da bez odgađanja prijavite proizvođača i nadležno tijelo vaše države članice.

OŠTEĆENJE U PRIJEVOZU

Molimo da obavijestite svog distributera, ukoliko je ovaj proizvod primljen oštećen.

SIMBOLI

BÜHLMANN koristi simbole i znakove navedene i opisane u ISO 15223-1.

