

GCAL[®] NEPH Calprotectin på Siemens HealthineersBN[™] II-, Atellica[®] NEPH 630- och BN ProSpec[®]-system

SMN 10873737

För *in vitro*-diagnostisk användning av laboratoriepersonal.

I detta dokument beskrivs den allmänna användningen av produkten ovan. För instrumentspecifika inställningar, se applikationsanmärkningarna som finns tillgängliga på begäran från marketing@gentian.com.

Avsedd användning

GCAL[®] NEPH Immunoassay är en immunnefelometrisk analys avsedd för kvantitativ bestämning *in vitro* av kalprotectin, ett neutrofil protein som är en inflammationsmarkör, i humana litiumheparinplasma- och serumprover. GCAL[®] NEPH Immunoassay är avsedd att användas på automatiserade kliniska analysatorer av laboratoriepersonal. Använt tillsammans med andra laboratoriefynd och kliniska bedömningar är GCAL[®] NEPH avsett att användas som ett hjälpmedel vid upptäckt och bedömning av inflammation och inflammatoriskt svar på infektioner.

Sammanfattning och förklaring av test

Kalprotectin (S100A8/A9) är ett heterodimer protein med en molekyllär massa på 24 kDa, bestående av två Ca²⁺-bindande proteiner S100A8 och S100A9 (också benämnda myeloidrelaterat protein 8 och 14 (MRP8 och MRP14)). Kalprotectin hittas övervägande i neutrofiler där det står för ungefär 50 % av proteininnehållet i cytosolen [1, 2]. Neutrofila granulocyter är en av de första respondenterna på inflammation och bakteriell infektion [3]. Kalprotectin frisläpps från aktiverade neutrofiler för att därefter binda och sekvestrera flera joner [3] samt binda till Toll-liknande receptor 4 (TLR4) och receptor för avancerade glykationsslutprodukter (Receptor of Advanced Glycation Endproducts, RAGE) och utlösa en inflammatorisk respons [1, 2, 4]. Kalprotectin ökar i blodet inom några timmar och kan öka upp till 100 gånger (som respons till bakterier eller endotoxin [5]) och anses vara en viktig inflammationsmarkör [1, 2, 5-7].

Kalprotectin indikerar fagocytaktivering med större känslighet än konventionella inflammationsparametrar [4]. Följaktligen finns det en stark korrelation till inflammation vid olika akuta och kroniska diagnoser, vilket gör detta protein till en känslig parameter för övervakning av sjukdomsaktivitet och svar på behandling hos enskilda patienter [4].

Kalibratorstandardisering

Ingen internationell standard är tillgänglig för kalprotectin. Därför fastställs spårbarhet enligt avsnitt 5.6 i ISO 17511 [16] där den högsta metrologiska ingångsnivån är tillverkarens valda mätförfarande. Kalibratören kan spåras till en mycket ren rekombinant kalprotectinlösning, i vilken värdet av kalprotectin är tilldelat genom total proteinbestämning av UV280 och känd extinktionskoefficient. En arbetskalibrator av det rena rekombinanta materialet i kalibratormatrisen används med tillverkarens stående mätprocedurer för att tilldela värde till produktkalibratorerna via ett publicerat värdeöverföringsprotokoll [8].

Analysprincip

GCAL[®] NEPH Immunoassay är en partikelförstärkt nefelometrisk immunanalys (PENIA). Litiumheparinplasma eller serumprov blandas med GCAL[®] NEPH immunpartiklar. Kalprotectin från provet och anti-kalprotectinantikropparna från immunpartikellösningen binds för att forma aggregat som ökar lösningens grumlighet. Graden av grumlighet är proportionell mot koncentrationen av kalprotectin, vilken kan kvantifieras via en fastställd standardkalibreringskurva.

Komponenter i analyskit

Tillhandahållna produkter	
GCAL [®] NEPH Calprotectin <ul style="list-style-type: none"> R1 Supplement (2,0 mL) 3 x R2 Reagent (1,9 mL) 	SMN 10873737 (REF 1701)
Produkter som behövs, men inte ingår	
GCAL [®] NEPH Calibrator (3 x 0,6 mL)	SMN 10873735 (REF 1712)
GCAL [®] NEPH Controls (2 nivåer, var och en 3 x 1,1 mL)	SMN 10873736 (REF 1719)
N Diluent (Siemens Healthineers)	REF OUMT65
BN II Evaporation Stoppers (valfritt) (Siemens Healthineers)	REF OVLE21
BN [™] II-system, Atellica NEPH [®] 630-system eller BN ProSpec [®] -system (Siemens Healthineers)	

Alla GCAL[®] NEPH-produkter är klara för användning.

Sammansättning

Reaktionsbuffert 1 (R1, 2,0 mL inaktiv ingrediens): GCAL[®] NEPH Supplement. R1 är en MOPS [3-(N-morfolin)-propansulfonsyra] buffrad saltlösning som innehåller fågelproteiner och konserveras med ProClin[®] 950.

Reaktionsbuffert 2 (R2, 1,9 mL aktiv ingrediens): GCAL[®] NEPH Reagent. R2 innehåller en renad immunglobulinfraktion riktad mot humant kalprotectin, som är kovalent bunden till latexnanopartiklar. Lösningen konserveras med ProClin[®] 950.

Farliga egenskaper



Faropiktogram (CLP):

GHS07

Signalord (CLP): Varning

Innehåller: 2-metylisotiazol-3(2H)-on

Faroangivelser (CLP):

H317 - Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Skyddsangivelser (CLP):

P280 - Använd ögonskydd, skyddshandskar, skyddskläder.

P302+P352 - VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten.

P305+P351+P338 - VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja.

P337+P313 - Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp.

P333+P313 - Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P362+P364 - Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen.

Kontakta din lokala distributör eller Gentian på marketing@gentian.com för att erhålla datasäkerhetsdatabladet (SDS).

Varningar och försiktighetsåtgärder

- Innehåller substanser med humant ursprung och från djur och skall anses som potentiellt smittsamt material. Hantera med försiktighet och kassera i enlighet med lokala föreskrifter.

2. Reagenser som innehåller MOPS/Tween och EDTA kan vara irriterande för ögon, luftvägar och hud. Hanteras mycket varsamt och ska inte förtäras.
3. R1 innehåller fågelproteiner. Hanteras varsamt för att undvika allergiska hudreaktioner.
4. Exponering kan resultera i irritation av hud och ögon.
5. Undvik kontakt med inkompatibla material.
6. Undvik exponering för värme och direkt solljus.

Ytterligare hanteringsanvisningar

1. Detta test är endast avsett för *in vitro*-användning och måste hanteras av professionell laboratoriepersonal.
2. Använd endast validerade och godkända instrumentapplikationer.
3. Använd inte produkter efter att utgångsdatumet har passerat.
4. Blanda inte reagenser från olika partier och byt inte lock mellan reagenser, kontroller, kalibratorer och partier.
5. Dra åt lock noggrant efter användning av reagenser, kalibratorer och kontroller för att undvika avdunstning.

Reagenslagring och stabilitet

Alla produkter tillhandahållna för GCAL® NEPH Immunoassay måste förvaras vid 2-8 °C. Utgångsdatumet är tryckt på etiketterna. Stabiliteten på instrumentet hos GCAL® NEPH-reagenserna befanns vara minst 7 dagar vid användning av BN™ II-instrument och 5 veckor vid användning av ett BN ProSpec®-instrument i en studie utförd om bord instrumentet baserat på CLSI-riktlinjen EP25 [17].

Insamling och hantering av prover

Nödvändigt provmaterial är litiumheparinplasma eller serum. Gentian rekommenderar litiumheparinplasma och rör utan gel. Det rekommenderas att analysera proverna så färskt som möjligt. Serumprover ska vila i 30 minuter innan de centrifugeras. Centrifugera provet inom 2 timmar efter blodprovstagning och överför omedelbart till ett annat rör. Använd inte gel- och icke-gelrör omväxlande. Probstabilitetstestning visade att kalprotektin var stabilt i minst 48 timmar vid 2-8 °C. Blanda proverna väl innan de analyseras.

Prestandaegenskaper

Resultaten avser valideringen av GCAL® NEPH Immunoassay på ett BN™ II instrument på en instrumentplats med 3 partier av reagenser, om inte annat anges.

Mätområde

Mätområdet för GCAL® NEPH Immunoassay befanns vara 0,4-10,6 mg/L i litiumheparinplasma och serumprover. Det exakta mätområdet är kalibrator- och instrumentspecifikt. Se informationsbladet för de partiepecifika kalibratorvärdena (tillgänglig på www.gentian.com) och instrumentspecifika applikationsnoteringar.

Analytisk sensitivitet

Den analytiska sensitiviteten hos GCAL® NEPH Immunoassay testades i en studie som inkluderade 4 prover per testad koncentration baserat på CLSI-riktlinjen EP17 [18]. Kvantifieringsgränsen (LoQ) definieras som den lägsta koncentrationen av en analyt som kan påvisas pålitligt och vid vilken det totala felet uppfyller kraven för noggrannhet. LoQ för GCAL® NEPH Immunoassay uppmättes till 0,42 mg/L i både litiumheparinplasma och serumprover.

Precision

Precisionen av GCAL® NEPH Immunoassay testades i en 20-dagars precisionsstudie baserat på CLSI-riktlinjen EP05 [21]. 3 serum- och 2 litiumheparinplasma-pooler samt 2 kontroller mättes 40 gånger med 2 replikat (n=80). Totala precisionsavvikelse från 3 partier var under 6,4 % för alla prover och kontroller med kalprotektinkoncentration $\geq 1,0$ mg/L och under 10,4 % för alla prover och kontroller med kalprotektinkoncentration $< 1,0$ mg/L. Se tabell för detaljerade resultat från ett representativt parti.

Prov ID	Medelvärde [mg/L]	Inom		Mellan	
		körnings-CV [%]	labb-CV [%]	körnings-CV [%]	dag-CV [%]
P1	0,94	2,48	5,67	1,44	4,89
P2	7,79	3,76	6,31	0,00	5,07
S1	0,52	4,16	8,29	3,44	6,29
S2	1,79	1,80	4,41	0,72	3,96
S3	17,23	2,65	4,29	1,25	3,13
CL	0,98	2,85	5,61	0,36	4,82
CH	5,03	2,94	3,83	0,00	2,45

Analytisk specificitet och begränsningar

Interferens testades i en studie baserat på CLSI-riktlinjen EP07 [23]. Eftersom antikropparna i GCAL® NEPH Immunoassay är av fågelursprung finns det ingen interferens med reumatoid faktor i proven [15]. De potentiella interferenter som anges i tabellen nedan spetsades in i ett humant litiumheparinplasma prov och ett humant serumprov, med användning av ett parti. Ingen kliniskt relevant skillnad detekterades vid de testade interferentkoncentrationerna.

Potentiella interferenter	Koncentration utan interferens
Hemoglobin	8 g/L
Intralipid	10 g/L
Bilirubin	0,6 mg/L

Linjäritet

Linjäritetsområdet för GCAL® NEPH Immunoassay befanns vara 0,33-21,4 mg/L i litiumheparinplasma och 0,37-20,6 mg/L i serumprover i en linjäritetsstudie med 11 prover baserat på CLSI-riktlinjen EP06 [19].

Säkerhetszon

Ingen antigenöverskottseffekt i prover under 104 mg/L observerades för GCAL® NEPH Immunoassay i en studie baserat på CLSI-riktlinjen EP34 [20]. Prover med en kalprotektinkoncentration över den högsta kalibratorn och upp till 104 mg/L returnerar ett värde över den högsta kalibratorn och flaggas för omkörning med automatisk utspädning.

Instrumentvariation

Resultat erhållna med GCAL® NEPH Immunoassay på BN™ II-instrument på 2 olika platser jämfördes med användning av Passing-Bablok-regression i en studie baserat på CLSI-riktlinjen EP09 [22]. Se tabell för resultat från ett representativt parti.

n	Provintervall [mg/L]	Term	Koefficient	95 % KI
119	0,57-20,65	Intercept	-0,03	[-0,08, 0,03]
		Lutning	1,00	[0,97, 1,03]
		R ²	0,97	

Analytiskt utbyte

Analytiskt utbyte analyserades genom att spika ett lågt analytprov med ett högt analytprov enligt Westgard [14]. GCAL® NEPH Immunoassay hade ett utbyte på 104-118 %.

Metodjämförelse

Resultat erhållna med GCAL® NEPH Immunoassay på BN™ II-instrumentet jämfördes med resultat från Gentian Calprotectin Immunoassay (GCAL®) på Cobas c501-instrumentet (Roche) i en studie baserat på CLSI-riktlinjen EP09 [22]. Resultat från 3 olika partier och 127

prover, från 0,6-21 mg/L av både litiumheparinplasma- och serumprover, visade hög ekvivalens med R² från 0,989-0,992 och återvinning från 95-101 %.

Analysprocedur

Reagensberedning

Reagenserna är klara för användning. Blanda reagenserna försiktigt innan de placeras i de tilldelade positionerna. Reagensflaskorna passar direkt i instrumenttrack

Fastställande av kalibreringskurvan

Vänligen se bruksanvisningen för Gentian GCAL® NEPH Calibrator (REF SMN10873735) tillgänglig på www.gentian.com.

QC-kontroller

Vänligen se bruksanvisningen för Gentian GCAL® NEPH Controls (REF SMN10873736) tillgänglig på www.gentian.com.

Mäta patientprover

När en giltig kalibreringskurva har fastställts och kontrollvärdena ligger inom det giltiga intervallet kan litiumheparinplasma- eller serumprov mätas. Se till att minsta erforderliga provvolym finns i provkoppen/-rören och analysera proverna i enlighet med angivna instruktioner och instrumenthandboken.

Resultat

Resultaten beräknas automatiskt av instrumentet för alla applikationer som fastställts för GCAL® NEPH Immunoassay. Resultaten presenteras i mg/L.

Kliniska prestanda

GCAL® NEPH Immunoassay utvecklas med samma antikroppar som Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay, som därmed riktar in sig på samma analyt. GCAL® NEPH är utvecklade för att överensstämja med Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay-nivåer och därför kan resultaten jämföras direkt. En detaljerad metodjämförelse av GCAL® NEPH och Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay har utförts som visar ekvivalens. Därmed är kliniska prestanda för GCAL® NEPH direkt relaterad till resultat som erhållits med Gentian Calprotectin Immunoassay.

Kliniska prestanda för Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay utvärderades i kliniska studier [11-12, 25]. Specifika gränsvärden och kliniska prestandaegenskaper sammanfattas nedan. Kliniska specifikationer inklusive gränsvärden och prestandaegenskaper är beroende av provtyp och diagnosområde. Därför rekommenderar vi att varje laboratorium bestämmer lokala gränsvärden eftersom värden kan variera beroende på provtyp, population som testas och klinisk beslutspunkt.

[Havelka A, et al. Scientific reports. 2020 \[11\].](#)

Urskillning mellan patienter med bakteriell lunginflammation och virala luftvägsinfektioner

Parameter	Värde	95% KI
Gränsvärde [mg/L]	2,37	
ROC-område	0,775	[0,667, 0,861]
Sensitivitet [%]	60	[44, 75]
Specificitet [%]	79	[63, 90]
LR+	2,9	[1,5, 5,6]
LR-	0,5	[0,3, 0,8]
PPV [%]	84*	
NPV [%]	53*	

Förkortningar: ROC: receiver operation curve, LR+: positivt sannolikhetsförhållande, LR-: negativt sannolikhetsförhållande

*Beräknad baserad på förekomst av bakteriella infektioner från studieprov: 64 % (71/(71+40))

Urskillning mellan patienter med mykoplasma-lunginflammation och virala luftvägsinfektioner

Parameter	Värde	95% KI
Gränsvärde [mg/L]	2,37	
ROC-område	0,883	[0,774, 0,952]
Sensitivitet [%]	91	[71, 99]
Specificitet [%]	77	[67, 93]
LR+	3,9	[2,2, 7,1]
LR-	0,12	[0,03, 0,4]
PPV [%]	70*	
NPV [%]	93*	

Förkortningar: ROC: receiver operation curve, LR+: positivt sannolikhetsförhållande, LR-: negativt sannolikhetsförhållande

*Beräknad baserad på förekomst av mykoplasmainfektioner från studieprov: 38 % (24/(24+40))

Studien inkluderade 279 personer (144 asymtomatiska friska kontrollpersoner, 71 med bakteriella infektioner, 24 med mykoplasmainfektioner och 40 med virusinfektioner). Inklusionskriterier för patienter i studien var feber > 38 °C och tecken samt symtom på luftvägsinfektion.

Provtyp: litiumheparinplasma

Instrument: Mindray BS380

[de Guadiana Romualdo LG, et al. J Infect. 2020 \[12\].](#)

Prognos om dödlighet för covid-19-patienter

Parameter	Värde	95 % KI
Gränsvärde [mg/L]	3,9	
ROC-område	0,801	[0,691, 0,894]
Ojusterat OR-förhållande	13,30	[1,53, 116]

Förkortningar: ROC: receiver operation curve, OR: oddsförhållande

Den här studien inkluderade 66 patienter med bekräftad SARS-CoV-2-infektion inlagda på sjukhus. 8 av 66 covid-19-patienter dog under sjukhusvistelsen och 9 av 66 covid-19-patienter behövde mekanisk ventilation.

Provtyp: Serum

Instrument: Roche c502

[de Guadiana Romualdo LG, et al. Inflamm. Res. 2022 \[25\].](#)

Förutsägelse av behov av mekanisk ventilation

Parameter	Värde	95 % CI
Cut-off* [mg/L]	2.98	
ROC area	0.723	[0.652, 0.790]
Sensitivitet [%]	73.7	[60.3, 84.5]
Specificitet [%]	60.4	[54.9, 65.6]
PPV [%]	23.9	[17.8, 30.9]
NPV [%]	93.2	[89.0, 96.1]

Förkortningar: ROC: (Receiver Operation Curve),

*Optimal cut-off enligt Youden-index

Uteslut behov av mekanisk ventilation

Parameter	Värde	95 % CI
Cut-off* [mg/L]	2.23	
Sensitivitet [%]	86.0	[74.2, 93.7]
NPV [%]	94.7	[89.7, 96.4]

Förkortningar: ROC: (Receiver Operation Curve),

*Optimal cut-off för att utesluta behov av invasiv mekanisk ventilation

Denna multicenterstudie inkluderade 395 på varandra följande patienter med bekräftad SARS-CoV-2-infektion inlagda på sjukhus. Av dessa covid-19-patienter behövde 57 invasiv mekanisk ventilation.

Provtyp: Serum

Instrument: Roche Cobas c702

Övre referensgräns

De förväntade kalprotektinvärdena i en normal vuxen population bestämdes i en studie som använde ett protokoll baserat på CLSI-riktlinjen C28 [24] på en Cobas c501 (Roche) vid användning av Gentian Calprotectin (GCAL®) Immunoassay. Referensintervallet bestämdes från en population av uppenbarligen friska personer. Totalt 416 prover från individer (52 % män, 48 % kvinnor) i åldern 16 till 80 år testades. De använda proven var litiumheparinplasma och serumprov med användning av både gel- och icke-gelrör (51 icke-gelrör med litiumheparinplasma, 163 gelrör med litiumheparinplasma, 51 icke-gelrör med serum, 151 gelrör med serum). Den övre referensgränsen beräknades parametriskt för att representera de övre 97,5 % av populationen. Det rekommenderas att varje laboratorium bestämmer en lokal referensgräns eftersom värdena kan variera beroende på den testade populationen.

Provtyp	Värde
Li-Hep-plasma, icke-gel	< 0,97 mg/L
Li-Hep-plasma, gel	< 1,69 mg/L
Serum, icke-gel	< 1,41 mg/L
Serum, gel	< 1,75 mg/L

Symbolnyckel



Temperaturgräns



Utgångsdatum



Se bruksanvisning



Tillverkare



CE-märkning med anmält organs nummer



UKCA-märkning



Schweizisk auktoriserad representant



Medicinteknisk produkt avsedd för *in vitro*-diagnostik



Partinummer



Katalognummer



Unik produktidentifierare



Innehåll



R1 Analysbuffert



R2 Immunpartiklar



Varning



Bjornasveien 5,
N-1596 Moss,
Norge
Tfn: +47 99 33 99 05
www.gentian.com



Representanter

Ansvarig person i Storbritannien
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Storbritannien



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Schweiz

Referenser

1. Stríz I, Trebichavský I. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53.
2. Wang S, et al. *Front Immunol.* 2018;9:1298.
3. Teng TS, et al. *J Immunol Res.* 2017;2017:9671604.
4. Zackular JP, et al. *J Biol Chem.* 2015;290(31):18991-8.
5. John B, et al. *Mol Pathol.* 1997;50(3):113-23.
6. Pruenster M, et al. *Pharmacol Ther.* 2016;167:120-31.
7. Foell D, et al. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):37-51.
8. Blirup Jensen et al. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(10):1470-1479
9. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.
10. Larsson A, et al. *Poultry Science* 1993;72:1807-18
11. Havelka A, et al. *Scientific reports.* 2020;10(1):4208-.
12. de Guadiana Romualdo LG, et al. *J Infect.* 2020:S0163-4453(20)30543-0.
13. Sonntag O, Scholer A. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-85.
14. Westgard JO. *Basic Method Validation, 3rd Edition.* 2008; ISBN13: 9781886958258
15. Larsson A, et al. *Poultry Science* 1993;72:1807-18.
16. EN ISO 17511:2021 *In vitro diagnostic medical devices — Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples.* (ISO 17511:2020)
17. CLSI. *Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline.* CLSI document EP25-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
18. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition.* CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012
19. CLSI. *Evaluation of Linearity of Quantitative Procedures.* 2nd ed. CLSI guideline EP06. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020
20. CLSI. *Establishing and verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking.* 1st ed. CLSI guideline EP34. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
21. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition.* CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2014
22. CLSI. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples.* 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry.* 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.
24. CLSI. *Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition.* CLSI document C28-A3c. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008.

25. Garcia de Guadiana-Romualdo L, et al. Inflamm. Res. 2022;71(1):57-67.

Allvarliga incidenter

Meddela din tillverkare och behöriga myndighet om någon allvarlig incident har inträffat i relation till enheten.

Ändring från den föregående versionen

- Nya kliniska prestandadata från 2022, referens 25.
- Tillagt nummer för anmält organ för CE-märkning.
- Tillagd UKCA-märkning.
- Tillagt kapitel "Representanter".
- CLSI-referenserna 17-24 och ISO-referens 16 lades till.
- I Varningar och försiktighetsåtgärder lades 4-6 till.
- Mindre redaktionella ändringar och korrigeringar i hela dokumentet.

Utgivningsdatum

2023-03-01