Biocare Medical
60 Berry Drive
Pacheco, CA
USA 94553
P: 1-800-799-9499
www.biocare.net

Low-AR

За *ин витро* диагностика.

1 НАЛИЧНИ ПРОДУКТОВИ ФОРМАТИ 2
2 УПОТРЕБА ПО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ 2
3 РЕЗЮМЕ И ОБЯСНЕНИЕ 2
4 ПРИНЦИП НА ДЕЙНОСТТА 2
5 РАЗТВАРЯНЕ, СМЕСВАНЕ, РАЗРЕЖДАНЕ 3
6 ДОСТАВЯ СЕ КАТО 3
7 ДОПЪЛНИТЕЛНИ НЕОБХОДИМИ МАТЕРИАЛИ НЕ СА ДОСТАВЕНИ 3
8 УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ 4
9 ПОДГОТОВКА НА ПРОБАТА 4
10 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ 4
11 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА 6
12 КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО 6
13 ПРОВЕРКА НА АНАЛИЗА 8
14 ОТСТРАНЯВАНЕ 8
15 ТЪЛКУВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 8
16 ОГРАНИЧЕНИЯ 9
17 ХАРАСТЕРИСТИКА НА ИЗПЪЛНЕНИЕ 10
18 БИБЛИОГРАФИЯ 10
19 СИМВОЛИ НА ЕТИКЕТИ И ПОЛЕТА 11
20 РЕГИСТЪР НА ПРОМЕНИТЕ 12

Този документ е превод на оригиналната му версия на испански и английски език. Ако имате въпроси относно тълкуването му, моля, вижте оригинала на документа на www.vitro.bio или поискайте копие от regulatory@vitro.bio

А НАЛИЧНИ ПРОДУКТОВИ ФОРМАТИ

VITRO, S.A. Ref.	BIOCARE Ref	Презентация
MAD-004079VSBC	NPRI10004L2T50	1 x 35 мл

Таблица 1. Препратки и представяне

Б УПОТРЕБА ПО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

За употреба in vitro диагностика. Готовият за употреба разтвор Low-AR се използва при топлоиндуцирано антигенно извличане на тъканни секции от формалин фиксиран парафин (FFPE) като част от изпълнението на автоматизираните протоколи за имунохистохимия (IHC). Той е предназначен за използване от квалифицирани специалисти, обучени в техниките на имунохистохимията. Клиничната интерпретация на всяко оцветяване или неговото отсъствие трябва да бъде допълнена от морфологични изследвания с помощта на подходящи контроли и трябва да се оценява в контекста на клиничната история на пациента и други диагностични тестове от квалифициран патолог. Този продукт е предназначен за хора от всички възрасти, които се нуждаят от анализ на откриването на антигени чрез имунохистохимични техники.

В РЕЗЮМЕ И ОБЯСНЕНИЕ

Процесът на фиксиране на фиксирани с формалин, вградени в парафин тъканни сечения може да доведе до омрежване на протеини, което маскира антигените и ограничава свързването антиген-антитела. Извличането на антиген позволява на антитялото да получи достъп до целевия антиген в тъканта, тъй като маскираните епитопи могат да бъдат извлечени с помощта на топлинно индуцирано антигенно извличане (HIER). Тези методи значително подобриха имунохистохимичното оцветяване на антиген при конвенционалната хирургична патология. Използването на тези техники е най-изгодно за ядрените антигени, където се наблюдава значително увеличение на интензивността на имунохистохимичните сигнали. За някои антитела е установено, че използването на буферирани разтвори за HIER подобрява интензивността на имунооцветяването.

Готовият за употреба разтвор Low-AR се използва за термично индуцирано извличане на антиген като част от процедура за оцветяване на IHC в автоматизирания оцветител NeoPATH Pro.

Г ПРИНЦИП НА ДЕЙНОСТТА

Като цяло техниките за имунохистохимично (IHC) оцветяване позволяват визуализация на антигени чрез последователно прилагане на специфично антитяло към антигена (първично антитяло), вторично антитяло към първичното антитяло (линково антитяло), ензимен комплекс и хромогенен субстрат с вградени стъпки на измиване. Ензимното активиране на хромогена води до видим реакционен продукт на антигенното място. След това образецът може да бъде оцветен и покрит. Резултатите се интерпретират с

помощта на светлинен микроскоп и помагат за диференциалната диагноза на патофизиологичните процеси, които могат или не могат да бъдат свързани с определен антиген.

Д РАЗТВАРЯНЕ, СМЕСВАНЕ, РАЗРЕЖДАНЕ

Този продукт се предоставя в готов за употреба формат. Не е необходимо да го разтваряте, смесвате или разреждате.

Е ДОСТАВЯ СЕ КАТО

Буфериран разтвор, съдържащ нейонни повърхностноактивни вещества, стабилизатори и консерванти.

Ж ДОПЪЛНИТЕЛНИ НЕОБХОДИМИ МАТЕРИАЛИ НЕ СА ДОСТАВЕНИ

Ж.А Реагенти и материали

- Първично антитяло
- Cover, Ref. MAD-003983VS
- Dewax Solution, Ref. MAD-004080VS
- DAB Enhancer, Ref. MAD-001560QV
- Contrast Hematoxylin HDH3, Ref. MAD-HDH3-100VS
- TBS Tween 20 Buffer 10X, Ref. MAD-004077R-10
- Cleaning Solution 10X, Ref. MAD-003931CSVS
- Probe Cleaning Kit, Ref. MAD-PCLK
- Master Polymer Plus Detection System, Ref. MAD-000237QKVS
- IHC Treated Slides, Ref. MAD-15-188-55/100
- Mixing Tubes, Ref. MAD-60732-100

Ж.Б Оборудване

- NeoPATH Pro
- Оптичен микроскоп и/или цифров скенер за хистологични предметни стъкла

З УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ

Компонент:	Условия за употреба
Условия за съхранение	Да се съхранява при стайна температура (15°-25°C) и да се съхранява далеч от източници на силна топлина/студ до изтичане на срока на годност на продукта.
Стабилност при употреба	След като отворите, съхранявайте на стайна температура (15°-25°C) и пазете от източници на силна топлина/студ до изтичане на срока на годност на продукта.
Условия за доставка	Изпращането трябва да се извършва при стайна температура (15-25°C).

Продуктът е стабилен до срока на годност, отпечатан на етикета, когато се съхранява при 15°-25°C. Да не се използва след изтичане на срока на годност.

И ПОДГОТОВКА НА ПРОБАТА

Парафинови секции: Тъканите, фиксирани във *формалин*, са подходящи за употреба преди вграждане на парафин.
Костните тъкани трябва да бъдат декалцифицирани преди обработката на тъканите, за да се улесни разрязването на тъканите и да се предотврати увреждане на остриетата на микротома.

К ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

- **Прочетете инструкциите за употреба, преди да използвате този продукт.** В случай на нетипични или неочаквани резултати, моля, свържете се с вашия оторизиран доставчик/дистрибутор.
- **Професионална употреба.** Този продукт е предназначен само за професионални лабораторни цели и не е предназначен за фармакологична, домашна или друг вид употреба. Когато продуктът се използва като помощно средство за диагностика, с него трябва да се работи само обучени потребители и в оторизирани лаборатории.
- Rx Only **Лекарят предписва тест.**Този продукт е за професионална употреба само по лекарско предписание от лекар или друг медицински специалист.
- С екземплярите, преди и след фиксирането, както и с всички материали, изложени на тях, трябва да се работи така, сякаш могат да предадат инфекция и да се изхвърлят с подходящи предпазни мерки. Никога не пипетирайте реагенти през устата и избягвайте контакт с кожата и лигавиците с реагенти и проби. Ако реагенти или проби влязат в контакт с чувствителни зони, измийте с обилни количества вода.
- Микробното замърсяване на реагентите може да доведе до увеличаване на неспецифичното оцветяване и/или грешни резултати.
- Инкубационните времена или температури, различни от посочените, могат да дадат погрешни резултати. Потребителят трябва да потвърди всяка такава промяна.

- Не използвайте реагент след изтичане на срока на годност, отпечатан на етикета.
- **Сериозен инцидент.** Всеки сериозен инцидент, свързан с употребата на този продукт, който включва или може да включва сериозно влошаване, временно или постоянно, на здравословното състояние на пациент, потребител или друго лице, или дори смърт, или сериозна заплаха за общественото здраве, трябва да бъде докладван възможно най-скоро на производителя по имейл на regulatory@vitro.bio и на компетентния здравен орган на държавата — членка на ЕС, в която е установен ползвателят или пациентът. Ако потребителят се намира в САЩ, докладвайте за сериозни инциденти, свързани с това устройство, като се свържете с местния дистрибутор (информация, посочена на етикета на продукта) и съответния компетентен орган на държавата членка. Инциденти, причинени от неправилна употреба на продукта или от употребата на продукта извън полезния живот, определен на етикета му, ще бъдат отговорност на потребителя.
- **Мерките за безопасност и изхвърляне са описани в информационния лист за безопасност на този продукт.** Текущата версия на информационния лист за безопасност (SDS) на този продукт може да бъде изтеглена от web страница www.vitro.bio или поискано на regulatory@vitro.bio.
- **Обезвреждане на отпадъци:** Обработката на отпадъците, генерирани от използването на продуктите, предлагани от Vitro S.A., трябва да се извършва в съответствие с приложимото законодателство в страната, в която се използват тези продукти. Като справка, следната таблица показва класификацията на отпадъците, генерирани от този комплект, съгласно европейското законодателство, по-специално съгласно Решение *на Европейската комисия от 18 декември 2014 г.* за изменение на Решение 2000/532/ЕО относно списъка на отпадъците съгласно Директива 2008/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета:

ПОТЕНЦИАЛНИ ГЕНЕРИРАНИ ОТПАДЪЦИ СЛЕД УПОТРЕБА НА ТОЗИ ПРОДУКТ	ELW* КОД	ВИД ОТПАДЪЦИ СПОРЕД ELW*
Контейнер за използвани реактиви, класифициран като опасен (съгласно информационния лист за безопасност).	150110	"Контейнери, съдържащи отпадъци или замърсени с опасни вещества"
Водни течни отпадъци, съдържащи опасни вещества (не разтворители).	161001	"Течности, генерирани от използването на автоматични IHC/HIS инструменти: - Отпадъчно съхранение на имунооцветители. - използвани PT-модулни буфери"
Консумативи (тръби, накрайници и др.). Всеки елемент, който е бил в контакт с тъканни проби.	180103	"Отпадъци, чието събиране и обезвреждане подлежи на специални изисквания с цел предотвратяване на заразяване"
Течности, съдържащи разтворители (ксилол, хематоксилин, алкохол, еозин), генерирани от техники за имунооцветяване.	160506	"Лабораторни химикали, състоящи се от или съдържащи опасни вещества, включително смеси от лабораторни химикали".

Таблица 3. Класификация на отпадъците, генерирани от използването на този комплект, съгласно европейското законодателство. *ELW: *Европейско законодателство за отпадъците.*

***Забележка: Тази класификация е включена като общо ръководство за действие, като е под крайната отговорност на потребителя за изпълнението на всички местни, регионални и национални разпоредби за изхвърляне на този вид материали**.

Л ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Поставете компонентите на продукта според софтуера NeoPATH Pro.

М КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО

Разликите в тъканната обработка и техническите процедури в лабораторията на потребителя могат да доведат до значителна променливост в резултатите, което налага редовно извършване на вътрешен контрол в допълнение към следните процедури. Запознайте се с насоките за контрол на качеството на Стандартите за качество за проектиране и прилагане на имунохистохимични анализи; Одобрено ръководство - Второ издание (I/LA28-A2) CLSI Wayne, PA USA (www.clsi.org). 2011.

Положителен контрол на тъканите: Външните положителни контролни материали трябва да бъдат пресни аутопсия/биопсия/хирургични проби, фиксирани, обработени и вградени възможно най-скоро по същия начин като пробата(ите) на пациента. Положителният контрол на тъканите е показателен за правилно подготвени тъкани и правилни техники за оцветяване. При всяко оцветяване трябва да се включи един положителен външен контрол на тъканите за всеки набор от тестови условия.

Тъканите, използвани за външните положителни контролни материали, трябва да бъдат подбрани от проби от пациенти с добре характеризирани ниски нива на положителната целева активност, която дава слабо положително оцветяване. Ниското ниво на положителност за външни положителни контроли е проектирано така, че да осигури откриване на фини промени в чувствителността към първичните антитела от нестабилност или проблеми с методологията на IHC. Наличните в търговската мрежа тъканни предметни стъкла или проби, обработени по различен начин от пробата на пациента, потвърждават само действието на реагента и не проверяват подготовката на тъканите.

Известните положителни тъканни контроли трябва да се използват само за наблюдение на правилното действие на обработените тъкани и тестовите реагенти, а не като помощно средство при формулирането на специфична диагноза на проби от пациенти. Ако положителните тъканни контроли не покажат положително оцветяване, резултатите с тестовите проби следва да се считат за невалидни.

Отрицателен контрол на тъканите: Използвайте отрицателна тъканна контрола, фиксирана, обработена и вградена по начин, идентичен с пробата на пациента(ите) при всяко оцветяване, за да проверите специфичността на първичното антитяло на IHC за демонстрация на целевия антиген и да предоставите индикация за специфично фоново оцветяване (фалшиво положително оцветяване). Също така, разнообразието от различни типове клетки, присъстващи в повечето тъканни секции, може да се използва от лабораторията като вътрешни отрицателни контролни места за проверка на спецификациите за ефективност на IHC.

Ако при отрицателния контрол на тъканите се появи специфично оцветяване (фалшиво положително оцветяване), резултатите с пробите на пациента трябва да се считат за невалидни.

Контрол на неспецифични отрицателни реагенти: Използвайте неспецифичен отрицателен реагент на мястото на първичното антитяло с част от всяка проба на пациента, за да оцените неспецифичното оцветяване и да позволите по-добра интерпретация на специфичното оцветяване на мястото на антигена. В идеалния случай отрицателната контрола на реагента съдържа антитяло, произведено от супернатант на тъканна култура по същия начин като първичното антитяло, но не проявява специфична реактивност с човешки тъкани в същия матрикс/разтвор като първичното антитяло. Само разредителят може да се използва като по-малко желана алтернатива на описаните по-горе отрицателни контроли на реагентите. Инкубационният период за отрицателна контрола на реагента трябва да съответства на този на първичното антитяло.

Когато панели от няколко антитела се използват на серийни участъци, отрицателно оцветените зони на едно стъкло могат да служат като отрицателна/неспецифична контрола на свързващия фон за други антитела.

За да се диференцира ендогенната ензимна активност или неспецифичното свързване на ензими от специфична имунореактивност, допълнителни тъкани на пациента могат да бъдат оцветени изключително с субстрат-хромоген или ензимни комплекси (PAP, avidin-биотин, стрептавидин) и субстрат-хромоген, съответно.

H ПРОВЕРКА НА АНАЛИЗА

Преди първоначалната употреба на антитяло или система за оцветяване в диагностична процедура, потребителят трябва да провери специфичността на антитялото, като го тества върху поредица от вътрешни тъкани с известни имунохистохимични характеристики на действие, представляващи известни положителни и отрицателни тъкани. Вижте процедурите за контрол на качеството, описани по-рано в този раздел на продуктовата вложка, и препоръките за контрол на качеството на Програмата за сертифициране на CAP за имунохистохимия и/или насоките на NCCLS IHC). Тези процедури за контрол на качеството трябва да се повтарят за всяка нова партида антитела или когато има промяна в параметрите на анализа.

O ОТСТРАНЯВАНЕ

Следвайте специфичните препоръки за протокола за антитела съгласно предоставения информационен лист. Ако се появят нетипични резултати, свържете се с регулаторния отдел на Vitro на regulatory@vitro.bio. Ако потребителят се намира в САЩ, свържете се с местния дистрибутор (информация, посочена на етикета на продукта).

П ТЪЛКУВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Интерпретацията на резултатите трябва да се извърши от квалифициран патолог. Оцветяването с първичното антитяло заедно със спомагателните реагенти трябва да се извърши върху тъканите на пациента и върху положителни и отрицателни контроли.

Положителен контрол на тъканите: Положителният контрол на тъканите, оцветен с първичното антитяло, трябва първо да се изследва, за да се увери, че всички реагенти функционират правилно. Наличието на червеникаво-кафяв (3,3' диаминобензидин тетрахлорид, DAB) реакционен продукт с целевата клетка (местоположението в клетката) е показателно за положителна реактивност. Ако положителните тъканни контроли не покажат положително оцветяване, всички резултати с тестовите проби следва да се считат за невалидни.

Отрицателен контрол на тъканите: Отрицателната тъканна контрола трябва да се изследва след положителната тъканна контрола, за да се провери специфичността на маркирането на целевия антиген от първичното антитяло. Липсата на специфично оцветяване в отрицателния контрол на тъканите потвърждава липсата на кръстосана реактивност на антитела към клетките/клетъчните компоненти**.** Ако при отрицателния контрол на външната тъкан се появи специфично оцветяване (фалшиво положително оцветяване), резултатите с пробата на пациента трябва да се считат за невалидни.

Неспецифичното оцветяване, ако има тако, обикновено има дифузен вид. Спорадично оцветяване на съединителната тъкан може да се наблюдава и в участъци от прекомерно фиксирани формалин тъкани. Използвайте непокътнати клетки за интерпретация на резултатите от оцветяването. Некротичните или изродени клетки често се оцветяват неспецифично.

Тъкан на пациента: Изследвайте проби на пациента, оцветени с първично антитяло последни. Положителният интензитет на оцветяване трябва да се оценява в контекста на всяко неспецифично фоново оцветяване на отрицателния контрол на реагента. Както при всеки имунохистохимичен тест, отрицателният резултат означава, че антигенът не е открит, а не че антигенът отсъства в изследваните клетки/тъкани. Ако е необходимо, използвайте панел от антитела, за да идентифицирате фалшиво отрицателни реакции.

Вижте инструкциите за употреба на първичното антитяло за информация относно имунореактивността на антитялото.

P ОГРАНИЧЕНИЯ

- Резултатите от теста трябва да бъдат оценени от медицински специалист в контекста на медицинска история, клинични симптоми и други диагностични тестове.
- Правилното изпълнение на теста зависи от качеството на пробата.
- NeoPATH Pro и спомагателните реагенти трябва да се използват с тъканни секции, вградени с формалин фиксиран парафин. Използването на друг вид проба може да доведе до грешни резултати и нейната ефективност трябва да бъде проверена предварително.
- Имунохистохимията е многоетапен диагностичен процес, който се състои от специализирано обучение за подбор на подходящите реактиви; избор, фиксиране и обработка на тъкани; подготовка на IHC слайда; и тълкуване на резултатите от оцветяването.
- Оцветяването на тъканите зависи от обработката и обработката на тъканта преди оцветяването. Неправилното фиксиране, замразяване, размразяване, измиване, сушене, нагряване, разделяне или замърсяване с други тъкани или течности може да доведе до артефакти, улавяне на антитела или фалшиво отрицателни резултати. Непостоянните резултати могат да се дължат на вариации в методите за фиксиране и вграждане или на присъщи неравности в тъканта.
- Прекомерното или непълно противооцветяване може да компрометира правилното тълкуване на резултатите.
- Клиничната интерпретация на всяко положително или отрицателно оцветяване трябва да се оценява в контекста на клиничната картина, морфологията и други хистопатологични критерии. Клиничната интерпретация на всяко положително или отрицателно оцветяване трябва да бъде допълнена от морфологични изследвания, като се използват подходящи положителни и отрицателни вътрешни и външни контроли, както и други диагностични тестове. Отговорност на квалифициран патолог, който е запознат с правилната употреба на IHC антитела, реактиви и методи, е да интерпретира всички стъпки, използвани за подготовка и интерпретиране на

окончателния препарат за IHC.

- Производителят предоставя този реагент за употреба, следвайки предоставените инструкции за IHC върху подготвени тъканни участъци. Всяко отклонение от препоръчаните процедури за изпитване може да обезсили декларираните очаквани резултати; Трябва да се прилагат и документират подходящи проверки. Потребителите, които се отклоняват от препоръчаните тестови процедури, трябва да поемат отговорност за интерпретацията на резултатите от пациента при тези обстоятелства.
- Тъканите от лица, заразени с вируса на хепатит B и съдържащи повърхностен антиген на хепатит B (HBsAg), могат да проявят неспецифично оцветяване с хрян пероксидаза.

C ХАРАСТЕРИСТИКА НА ИЗПЪЛНЕНИЕ

Възпроизводимостта на реагента Low-AR по време на пробег и между прогони се оценява чрез оцветяване на предметни стъкла, съдържащи една и съща тъкан, на два различни инструмента, с два оператора и в различни дни. Резултатите от оцветяването бяха последователни при всички условия, демонстрирайки 100% съответствие в тъканните проби и работейки според очакванията.

T БИБЛИОГРАФИЯ

- Food and Drug Administration. Guidance for Submission of Immunohistochemistry Applications to the FDA. 1997.
- Norton A.J., et al; Brief, high temperature heat denaturation (pressure-cooking): a simple and effective method of antigen retrieval for routinely processed tissues. J Pathol 173 (4): 371-391(1994).
- Clive R. Taylor, M.D., Ph.D., Shan-Rong Shi, M.D., and Richard J. Cote, M.D. Appl Inmunohistochem 4 (3): 144-166, 1996.
- Suthipintawong C., et al; Immunostaining of cell preparations: a comparative evaluation of common fixatives and protocols. Diagn Cytopathol 15: 167-174 (1996).
- Shidham VB, Layfield LJ. Cell-blocks and immunohistochemistry. Cytojournal. 2021;18:2. Published 2021 Jan 30. doi:10.25259/Cytojournal_83_2020
- García del Moral, Raimundo (1993). Interamericana Mc Graw Hill. Laboratorio de anatomía patológica.
- Kiernan JA. Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice. New York: Pergamon Press 1981
- Sheehan DC and Hrapchak BB. Theory and Practice of Histotechnology. St. Louis: C.V. Mosby Co. 1980

- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of laboratory workers from infectious diseases transmitted by blood and tissue; proposed guideline. Villanova, PA 1991;7(9). Order code M29-P

- College of American Pathologists (CAP) Certification Program for Imunohistochemistry. Northfield IL. Http://www.cap.org (800) 323-4040.

- O'Leary TJ, Edmonds P, Floyd AD, Mesa-Tejada R, Robinowitz M, Takes PA, Taylor CR. Quality assurance for immunocytochemistry; Proposed guideline. MM4-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Wayne, PA. 1997;1-46.

- Quality Standards for Design and Implementation of Immunohistochemistry Assays; Approved Guideline-Second edition (I/LA28-A2) CLSI Wayne, PA USA (www.clsi.org). 2011

- Elias JM, Gown AM, Nakamura RM, Wilbur DC, Herman GE, Jaffe ES, Battifora H, Brigati J. Special report: Quality control in immunohistochemistry. Am J Clin Path 1989; 92:836

- Nadji M, Morales AR. Immunoperoxidase, part I: the techniques and its pitfalls. Lab Med 1983;14:767

- Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B surface antigen: a possible source of error in immunohistochemistry. Am J Clin Path 1980;73:626.

У СИМВОЛИ НА ЕТИКЕТИ И ПОЛЕТА

Обяснение на символите на етикета и кутията на продукта:

IVD	Медицинско изделие за инвитро диагностика		Срок на годност
REF	Каталожен номер		Температурна граница
LOT	Код на партидата		Производител
	Вижте инструкциите за употреба		Информационен лист за безопасност
	Дистрибутор		Вносител

Ф РЕГИСТЪР НА ПРОМЕНИТЕ

Дата	Описание
2025-02-27	Създаване на документа.
2025-03-31	Обемът и справката за Biocare в таблица 1 са актуализирани.
2025-04-09	Актуализиран е раздел 11 "Инструкции за употреба".
2025-04-10	Данните за обема в таблица 1 са коригирани.
2025-04-10	Документът е преведен на български език.