



BIOPHEN™ Faktor VIII:C

REF 221402 **R1** **R2** **R3** 2x2,5 mL, **R4** 4x25 mL
REF 221406 **R1** **R2** **R3** 2x6 mL, **R4** 4x25 mL



Vertrieb und Support:
CoaChrom Diagnostica GmbH
www.coachrom.com | info@coachrom.com
Tel. +43-1-236 222 1 | Fax +43-1-236 222 11
Kostenfreie Nummern für Deutschland:
Tel. 0800-24 66 33-0 | Fax 0800-24 66 33-3

Testkit zur chromogenen Bestimmung der

Faktor VIII-Aktivität in Plasma oder therapeutischen Konzentraten

VERWENDUNGSZWECK:

BIOPHEN™ Faktor VIII:C ist ein Testkit zur chromogenen *in-vitro*-Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität (FVIII:C) in humanem Citratplasma oder Faktor VIII (FVIII)-Konzentrat mit automatisierten oder manuellen Methoden. Aufgrund des Einsatzes von Reagenzien mit Faktoren humanen Ursprungs erfasst dieser Testkit auch humanspezifische FVIII-mimetische Antikörper (z.B. Emicizumab/Hemlibra™). Einen Testkit, der unempfindlich gegenüber humanspezifischen FVIII-mimetischen Antikörpern (z.B. Emicizumab/Hemlibra®) ist, bietet Hyphen BioMed mit dem BIOPHEN™ Faktor VIII (bovines Reagenz 1), Art.Nr. 227102, an.

ZUSAMMENFASSUNG:

Technisch¹⁻³:

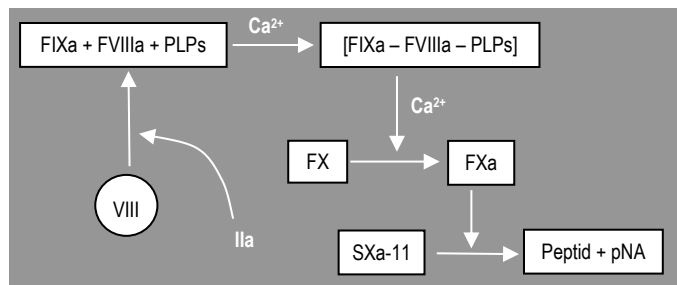
FVIII ist ein Gerinnungsprotein mit einer molekularen Masse von ca. 280 kDa, welches im Plasma in sehr geringer Konzentration vorliegt (100-200 ng/mL). FVIII wird durch die Komplexbildung mit von Willebrand Faktor (vWF), die seine Halbwertszeit im Blutkreislauf stark erhöht, stabilisiert. In Abwesenheit von vWF wird FVIII im Blut zügig abgebaut.

Klinisch⁴⁻⁸:

Ein FVIII (oder antihämophiler Faktor A)-Mangel führt zur erworbenen Gerinnungsstörung Hämophilie A. Verringerte Faktor VIII-Konzentrationen sind beim von Willebrand-Syndrom, im Falle einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) oder bei Bildung von FVIII-Inhibitoren zu beobachten. Erhöhte FVIII-Konzentrationen werden während der Schwangerschaft sowie bei Entzündungen und Lebererkrankungen beobachtet und können auf ein erhöhtes Venenthrombosen-Risiko hinweisen.

TESTPRINZIP:

BIOPHEN™ Faktor VIII:C ist ein Testkit zur chromogenen Bestimmung der Cofaktor-Aktivität von FVIII. Thrombin-aktivierter FVIII (FVIIIa) bildet einen Enzymkomplex mit Faktor IXa (FIXa), der in konstanter und überschüssiger Menge zugegeben wird. In Gegenwart von Phospholipiden (PLPs) und Calcium (Ca²⁺) aktiviert dieser Enzymkomplex ebenfalls in konstanter und überschüssiger Menge zugesetzten Faktor X (FX) zu Faktor Xa (FXa), der in der Folge das FXa-spezifische chromogene Substrat SXa-11 spaltet. Die aus diesem Substrat freigesetzte Menge an para-Nitroanilin (pNA) ist direkt proportional zur FVIII-Aktivität in der Probe und wird durch Messung bei 405 nm bestimmt.



IM TESTKIT ENTHALTENE REAGENZIEN:

- R1** Humaner FX, lyophilisiert. Enthält einen Fibrin-Polymerisations-Inhibitor, BSA und Stabilisatoren.
- R2** Aktivierungsreagenz, lyophilisiert. Enthält humanen Faktor IXa und humanes Thrombin, synth. PLPs, Ca²⁺, Stabilisatoren und BSA.
- R3** Chromogenes Substrat SXa-11, lyophilisiert. FXa-spezifisches chrom. Substrat SXa-11 mit einem Thrombin-Inhibitor.
- R4** Tris-BSA-Puffer, gebrauchsfertig. Enthält 1% BSA, PEG, FVIII-Stabilisatoren und eine geringe Menge an Natriumazid (0,9 g/L).

- REF 221402 → **R1** **R2** **R3** 2 Flaschen mit je 2,5 mL
R4 4 Flaschen mit je 25 mL
- REF 221406 → **R1** **R2** **R3** 2 Flaschen mit je 6 mL
R4 4 Flaschen mit je 25 mL

ANMERKUNGEN UND WARNHINWEISE:

- Für die Herstellung der Reagenzien wird Material menschlichen und tierischen Ursprungs verwendet. Aus humanem Plasma gewonnenes Material wurde mit validierten Methoden auf HIV-Antikörper, HBs-Ag und HCV-Antikörper untersucht und für negativ befunden. Kein Test kann jedoch die Abwesenheit von Infektionserregern mit absoluter Sicherheit garantieren. Sämtliche Produkte biologischen Ursprungs müssen deshalb mit allen erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen und als potenziell infektiös gehandhabt werden.
- Natriumazid kann mit Blei- bzw. Kupferarmaturen unter Bildung explosiver Verbindungen reagieren.
- Bei Entsorgung sind die lokalen Richtlinien zu befolgen.
- Nur Reagenzien aus Packungen mit identischer Chargennummer verwenden.
- Stabilitätsstudien haben gezeigt, dass die Packungen ohne Beeinträchtigung bei Raumtemperatur versendet werden können.
- Zur *in-vitro*-Diagnostik in professionellem Laborgebrauch.

VORBEREITUNG DER REAGENZIEN:

Die Gummistopfen der Flaschen sind vorsichtig zu öffnen, um einen Verlust an Reagenz zu vermeiden.

R1 **R2** **R3** Den Inhalt jeder Flasche rekonstituieren mit exakt:

- REF 221402 → **R1** **R2** **R3** 2,5 mL aqua dest.
- REF 221406 → **R1** **R2** **R3** 6 mL aqua dest.

Bis zur vollständigen Auflösung des Inhalts gut durchmischen und dabei Schaumbildung vermeiden, gemäß Applikationsanleitung auf den Gerinnungsautomaten laden.

Hinweis: Vor Gebrauch ist zu prüfen, ob die Rekonstitution abgeschlossen ist und sich keine Feststoffe mehr am Flaschenboden befinden. Falls nötig, kann das Substrat für eine Stunde bei 37°C inkubiert und dabei gelegentlich geschüttelt werden. Alternativ kann das Substrat auch über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen werden.

Manuelle Methode: 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubieren. Den Inhalt vor jedem Gebrauch homogenisieren.

R4 Gebrauchsfertig. Durchmischen und gemäß Applikationsanleitung auf den Gerinnungsautomaten laden.

Manuelle Methode: 30 Minuten bei Raumtemperatur (18-25°C) inkubieren. Den Inhalt vor jedem Gebrauch homogenisieren.

LAGERUNG UND STABILITÄT:

Die ungeöffneten Reagenzien müssen bei 2-8°C in der Originalverpackung gelagert werden. Sie sind dann bis zu dem auf dem Etikett aufgedruckten Verfalldatum stabil.

R1 **R2** Stabilität des geschlossen gelagerten Reagenz nach Rekonstitution unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 72 Stunden bei 2-8°C
- 24 Stunden bei Raumtemperatur (18-25°C)
- 3 Monate bei ≤ -20°C*
- On Board-Stabilität – siehe gerätespezifische Applikation

R3 Stabilität des geschlossen gelagerten Reagenz nach dem Öffnen unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte:

- 3 Monate bei 2-8°C
- 7 Tage bei Raumtemperatur (18-25°C)
- 3 Monate bei ≤ -20°C*
- On Board-Stabilität – siehe gerätespezifische Applikation

*Kann einmalig bei 37°C aufgetaut werden und muss umgehend verwendet werden.

R4 In der Originalflasche bei 2-8°C gelagert ist das Reagenz unter der Voraussetzung, dass dieses nicht kontaminiert wurde und keine Verdunstung erfolgte, bis zu dem auf dem Etikett aufgedruckten Verfalldatum stabil.

Eine Gelbfärbung des Substrats deutet auf Kontamination hin. Die betroffene Flasche muss entsorgt und eine neue verwendet werden.

ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM TESTKIT ENTHALTEN SIND:

Reagenzien:

- Aqua dest., vorzugsweise steril
- Endpunkt-Methode: Essigsäure (20%) oder Zitronensäure (2%).
- Kalibrationsplasma (z.B. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma, Art.Nr. 222101) oder sonstiges Referenzmaterial (interner oder internationaler Standard) mit bekannter FVIII-Aktivität.
- Normal- und Abnormalkontrollplasmen (z.B. BIOPHEN™ Kontrollplasma „Normal“, Art.Nr. 223201, und BIOPHEN™ Kontrollplasma „Abnormal“, Art.Nr. 223301) oder sonstiges Referenzmaterial (interne Kontrollen) mit bekannter FVIII-Aktivität.
- Für eine Kalibration im niedrigen Bereich ist der Kalibrator in FVIII:C Mangelplasma zu verdünnen (Art.Nr. DP040A / DP040K)

Außerdem ist die spezifische Applikationsanleitung des verwendeten Gerinnungsautomaten zu beachten.

Geräte:

- Spektrophotometer oder Gerinnungsautomat für chromogene Tests
- Stoppuhr, kalibrierte Pipetten, Kunststoff-Teströhrchen oder Mikrotiterplatte

PROBENGEWINNUNG:

Blut (9 Volumenteile) wird vorsichtig in 0,109 M Citrat als Antikoagulant (1 Volumenteil) abgenommen. Die Blutabnahme erfolgt durch Venenpunktion. Das erste Röhrchen ist zu verwerfen.

Die Gewinnung und Lagerung der Proben hat gemäß aktuellen lokalen Vorschriften zu erfolgen (Vorschriften für die Probengewinnung, -handhabung und -lagerung sind im CLSI-Dokument H21-A5⁹ veröffentlicht). In Bezug auf die Lagerung des Plasmas sind die Referenzen zu beachten.^{9,10,11}

TESTDURCHFÜHRUNG:

Der Testkit BIOPHEN™ Faktor VIII:C kann sowohl als automatisierbare kinetische Methode wie auch als manuelle Endpunktmethode durchgeführt werden. Der Test wird bei einer kontrollierten Temperatur von 37°C durchgeführt und die Farbentwicklung bei 405 nm gemessen.

Für die automatisierte Durchführung sind Applikationsanleitungen für die gängigsten Gerinnungsautomaten auf Anfrage erhältlich. Die gerätespezifische Applikation und die spezifischen Vorsichtsmaßnahmen des jeweiligen Gerinnungsautomaten sind zu beachten.

Testmethode:

1. Die Kalibratoren und Kontrollen sind anhand der spezifischen Packungsbeilagen zu rekonstituieren. Die Kalibratoren sind mit **R4** wie in der unten stehenden Tabelle beschrieben zu verdünnen, um die Kalibrationskurve zu erstellen („C“ definiert die FVIII:C-Konzentration).

Hoher Messbereich (0 bis 200%): Zur Messung der FVIII-Aktivität in Citratplasma wird BIOPHEN™ Faktor VIII:C mit einem auf den aktuellen WHO-Plasmastandard rückführbaren Kalibrationsplasma (z.B. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma, Art.Nr. 222101) mit bekannter FVIII-Aktivität von „C“ (ca. 1 IE/mL bzw. 100%) kalibriert.

Die Kalibrationskurve kann auch unter Verwendung von gepooltem Normal-Citratplasma (mindestens 30 normale Spender beider Geschlechter, zwischen 18 und 55 Jahre alt, ohne bekannte Behandlung

oder Erkrankungen), das per Definition einen FVIII:C Titer von 100% hat, erstellt werden. Für den hohen Messbereich sieht der Test eine Probenverdünnung von 1:40 in [R4] vor. Somit entspricht eine 1:40-Verdünnung des Kalibrationsplasmas der bekannten FVIII-Aktivität von „C“ (ca. 100%), während eine 20x C:100-Verdünnung einer FVIII-Aktivität von 200% entspricht. Durch serielle Verdünnung dieser Ausgangslösung werden Kalibrationslösungen wie folgt vorbereitet:

% FVIII	200% FVIII-Kalibrator (µL)	Tris-BSA-Puffer [R4] (µL)
200	500	0
100	250	250
50	125	375
0	0	500

Zur Messung der FVIII-Aktivität in FVIII-Konzentrat erfolgt die Kalibration mit internationalen bzw. internen Referenzstandards für FVIII-Konzentrate. Unmittelbar vor der Kalibration wird der Referenzstandard mit [R4] auf eine FVIII-Aktivität von 2 IE/mL bzw. 200% vorverdünnt und ausgehend davon Kalibrationslösungen wie in obiger Tabelle hergestellt. Kontrollen und Proben werden so vorverdünnt, dass die erwartete FVIII-Aktivität im Bereich von 0,2 bis 2 IE/mL bzw. 20 bis 200% liegt, und anschließend 1:40 mit [R4] weiterverdünnt.

Niedriger Messbereich (0 bis 25%): Die Kalibration wird mit gepooltem Normal-Citratplasma oder einem auf den aktuellen WHO-Plasmastandard rückführbaren Kalibrationsplasma (z.B. BIOPHEN™ Kalibrationsplasma, Art.Nr. 222101) mit bekannter FVIII-Aktivität von „C“ kalibriert. Für den niedrigen Messbereich sieht der Test eine Probenverdünnung von 1:10 vor. Unmittelbar vor der Kalibration wird das Kalibrationsplasma mit Faktor 4x C:100 mit FVIII-Mangelplasma (z.B. Art.Nr. DP040A/K) vorverdünnt und anschließend 1:10 mit [R4] weiterverdünnt. Durch serielle Verdünnung dieser Ausgangslösung mit einer FVIII-Aktivität von 25% werden weitere Kalibrationslösungen wie folgt vorbereitet:

% FVIII	25% FVIII-Kalibrator (µL)	Tris-BSA-Puffer R4+ (µL)
25	500	0
12,5	250	250
6,25	125	375
0	0	500

Um die vollständige Leistung des Tests zu gewährleisten und den Abbau von FVIII zu vermeiden, dürfen die Kalibratoren erst kurz vor Testdurchführung hergestellt werden.

2. Die Plasmaproben und Kontrollplasmen sind in [R4] zu verdünnen.

Hoher Messbereich: Proben und Kontrollen werden in einer 1:40-Verdünnung gemessen. Therapeutische Konzentrate werden auf eine Konzentration von 0,005 bis 0,05 IE/mL vorverdünnt (entsprechend 20 bis 200% FVIII bei 1:40 Verdünnung; die gemessene Konzentration ist mit dem Vorverdünnungsfaktor zu multiplizieren).

Niedriger Messbereich: Proben und Kontrollen werden in einer 1:10-Verdünnung gemessen.

Die Kalibrationskurve ist zu erstellen und mittels Qualitätskontrollen zu überprüfen. Verdünnte Proben sollten, wenn sie bei Raumtemperatur (18-25°C) gelagert werden, rasch getestet werden. Die exakten chargenspezifischen Werte der Kalibratoren und Kontrollen sind einem der Packung beiliegenden Datenblatt zu entnehmen.

3. In Mikrotiterplatten oder Teströhrchen, die jeweils bei 37°C präinkubiert sind, wird nach folgendem Schema zugegeben:

Reagenz	Mikrotiterplatte	Teströhrchen
In [R4] verdünnte Kalibrationslösungen, Kontrollen und Proben	50 µL	100 µL
[R1] Humaner oder boviner FX präinkubiert bei 37°C	50 µL	100 µL
[R2] Aktivierungsreagenz präinkubiert bei 37°C	50 µL	100 µL
Mischen und für 5 min bei 37°C inkubieren, danach		
[R3] Sxa-11 Chrom. Substrat präinkubiert bei 37°C	50 µL	100 µL
Mischen und exakt für 5 (humanes [R1]) oder 2 (bovines [R1]) min bei 37°C inkubieren		
Stoppen der Reaktion durch Zugabe von:		
Zitronensäure (2%)*	50 µL	200 µL
Mischen und die Absorption bei 405 nm gegen den jeweiligen Probenleerwert messen.		

*Oder Essigsäure (20%). Die Gelbfärbung ist für 2 Stunden stabil.

Der Probenleerwert wird durch Mischung der Reagenzien in umgekehrter Reihenfolge erzeugt, d.h.: Zitronensäure (2%), R3, R2, R1, verdünnte Probe. Die Absorption wird bei 405 nm (A405) gemessen und anschließend der Probenleerwert des Testes vom A405-Wert subtrahiert. Bei lipämischen, ikterischen oder hämolysierten Plasmen oder falls die Färbung des Plasmas von der gewöhnlichen Färbung abweicht, ist ein Probenleerwert durchzuführen.

Kinetische Methode:

Der Test kann automatisiert durch Messung der Veränderung der Absorption im Zeitraum von 10 bis 100 Sekunden nach Hinzufügen des Substrats (Δ A405). In diesem Fall muss die Testreaktion nicht gestoppt werden und der Probenleerwert wird automatisch berücksichtigt.

Falls die verwendete Methode andere Reagenzvolumenta als die oben beschriebenen erfordert, müssen die Verhältnisse der Reagenzkonzentrationen genau eingehalten werden, um den Erhalt der Leistungsmerkmale des Tests zu gewährleisten. Es liegt in der Verantwortung des Anwenders, alle Veränderungen und sämtliche Auswirkungen auf die Testergebnisse zu überprüfen.

KALIBRATION:

BIOPHEN™ Faktor VIII:C kann für die Messung von FVIII:C in humanem Plasma oder therapeutischen Konzentrat kalibriert werden. Entsprechende Kalibrationsplamen, die den Kalibrationsbereich abdecken, sind von HYPHEN BioMed erhältlich (siehe Abschnitt ERFORDERLICHE MATERIALIEN, DIE NICHT IM KIT ENTHALTEN SIND) und können für die Erstellung der Kalibrationskurve verwendet werden.

Auf der Sysmex CS-Serie beträgt der Kalibrationsbereich 17 bis 195% im hohen Messbereich und 0,7 bis 26% im niedrigen Messbereich.

QUALITÄTSKONTROLLE:

Die Verwendung von Qualitätskontrollplasmen ermöglicht bei Verwendung der gleichen Reagenzcharge die Validierung der Kalibrationskurve und der homogenen Reaktivität des Tests von Analyse zu Analyse. Gemäß guter Laborpraxis ist bei jeder Testserie eine Qualitätskontrolle zu inkludieren, um die generierten Ergebnisse zu überprüfen. Zumindest bei Chargenwechsel, größeren Wartungsarbeiten am Analysenautomaten oder wenn die Kontrollen außerhalb des Vertrauensbereiches liegen, muss eine

Neukalibration erfolgen. Jedes Labor sollte die Richtigkeit der Zielwerte und Akzeptanzbereiche unter den eigenen Testbedingungen überprüfen.

ERGEBNISSE:

- Bei der Endpunktmethode wird auf bi-logarithmischen Millimeterpapier für den hohen Messbereich und auf linearem Millimeterpapier für den niedrigen Messbereich die Faktor VIII:C-Konzentration in % (x-Koordinate) gegen die korrespondierende Absorption A405 (y-Koordinate) aufgetragen. Bei der kinetischen Methode ist Δ A405 anstelle von A405 zu verwenden.
- Sofern die Standardverdünnung verwendet wird, leitet sich die FVIII:C-Konzentration in % in der Probe direkt von der Kalibrationskurve ab.
- Falls andere Verdünnungen genutzt wurden, wird die gemessene Konzentration mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert.
- Die Ergebnisse sind orientiert am klinischen und biologischen Zustand des Patienten zu interpretieren.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTES:

- Um eine optimale Leistung zu gewährleisten und die Spezifikationen zu erfüllen, sollten die technischen Anweisungen von HYPHEN BioMed sorgsam beachtet werden.
- Jegliches Reagenz mit unüblicher Erscheinung oder Anzeichen von Kontamination muss verworfen werden. Jegliche verdächtige Proben oder jene mit Anzeichen für Aktivierung müssen verworfen werden.
- Die gemessene FVIII:C-Konzentration kann bei Patienten unter Behandlung mit direkten Xa-Inhibitoren oder mit bestimmten FVIII-Mutationen abweichen.

ERWARTETE WERTE:

Die normale FVIII:C-Konzentration im Plasma liegt bei Erwachsenen gewöhnlich zwischen 50 und 150%. Jedoch muss jedes Labor seinen eigenen Normbereich festlegen.

LEISTUNGSMERKMALE:

- Die untere Nachweisgrenze hängt vom verwendeten Analysesystem ab (< 2% im hohen Messbereich und < 0,5% im niedrigen Messbereich auf Sysmex CS-5100).
- Der Messbereich hängt vom verwendeten Analysesystem ab (ca. 2,5 bis 250% im hohen Messbereich und ca. 0,25 bis 30% im niedrigen Messbereich auf Sysmex CS).
- Leistungsstudien wurden intern auf Sysmex CS-5100 durchgeführt. Sie wurden mittels Qualitätskontrollen des Labors über 20 Tage, mit 2 Läufen pro Tag und mit einer Wiederholung pro Lauf für jedes Kontrollniveau ausgewertet. Die folgenden Daten wurden erhalten:

	Kontrolle	Intra-Lauf				Inter-Lauf			
		n	Mittelwert	VK %	SD	N	Mittelwert	VK %	SD
Hoher Messbereich	Normal	30	93,6	1,5	1,4	120	99,0	2,7	2,7
	Abnormal	30	35,3	1,1	0,4	120	37,2	2,8	1,1
Niedriger Messbereich	Normal	30	9,9	1,9	0,2	120	10,1	4,4	0,4
	Abnormal	30	4,0	3,3	0,1	120	3,9	4,7	0,2

- Korrelation mit Referenzmethode (Chromogener Faktor VIII Test [SIEMENS] vs. BIOPHEN™ Faktor VIII:C auf Sysmex CS-5100):
n = 86 y = 1,07 x - 7,19 r = 0,989
- Interferenzen:** Auf dem Sysmex CS-5100 (hoher Messbereich) wurde keine Beeinflussung des Testes durch Hämoglobin \leq 1000 mg/dL, Bilirubin (C/L) \leq 60 mg/dL, Heparin (UFH/LMWH) \leq 2 IE/mL Intralipid \leq 600 mg/dL, Apixaban und Dabigatran \leq 50 ng/mL festgestellt. Es ist zusätzlich die spezifische Applikationsanleitung des verwendeten Gerinnungsautomaten zu beachten.

LITERATUR:

- Wagenvoort RJ *et al.* Development of a simple chromogenic factor VIII assay for clinical use. Haemostasis. 1989.
- Hubbard AR. *et al.* Potency estimation of recombinant factor VIII: effect of assay method and standard. Br. J Haematol. 2001.
- Raut S. *et al.* A collaborative study to establish the 6th International Standard for factor VIII concentrate. Thromb. Haemost. 2001.
- Peyvandi F. *et al.* A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015.
- Sommer J.M. *et al.* Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. Haemophilia. 2014.
- Vince Jenkins P. *et al.* Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. British Journal of Haematology. 2012.
- Bowyer A.E. *et al.* Role of chromogenic assays in haemophilia A and B diagnosis. Haemophilia. 2018.
- Kitchen S. *et al.* A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. J Thromb Haemost 2016.
- CLSI Document H21-A5: "Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline". 2008
- Woodhams B. *et al.* Stability of coagulation proteins in frozen plasma. Blood coagulation and Fibrinolysis. 2001.
- Mauge L. and Alhenc-Gelas M. Stabilité pré-analytique des paramètres de la coagulation: revue des données disponibles. Ann Biol Clin. 2014.

SYMBOLE:

Verwendete Symbole und Zeichen sind in der ISO-Norm 15223-1 gelistet. Das der Packung beiliegende Symbolerklärungs-Blatt ist zu beachten.

[R3] H373: Kann bei längerer oder wiederholter Exposition die Organe schädigen.

Änderungen im Vergleich zur Vorversion