

# BD BBL Paper Discs for the Detection of $\beta$ -Lactamase Enzymes Cefinase Discs

## Krążki bibułowe BBL Cefinase do wykrywania enzymów $\beta$ -laktamazy



8800801JAA(03)

2018-09

Polski

### PRZEZNACZENIE

Krążki BD BBL Cefinase służą do szybkiego wykrywania  $\beta$ -laktamazy wytwarzanej przez wyizolowane kolonie *Neisseria gonorrhoeae*, gatunki *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, enterokoki i bakterie beztlenowe.

### STRESZCZENIE I OBJAŚNIENIA

Od dawna jest znana zdolność niektórych bakterii do wytwarzania enzymów, które dezaktywują antybiotyki  $\beta$ -laktamowe, np. penicyliny i cefalosporyny. W roku 1940 Abraham i Chain po raz pierwszy rozpoznali aktywność enzymatyczną bakterii *Escherichia coli*, które powodują dezaktywację penicyliny.<sup>1</sup> Od tej pory wyizolowano z różnych gatunków bakterii bardzo wiele podobnych enzymów o nieco odmiennej specyficzności substratowej. Niektóre z nich, nazywane penicylinazami, selektywnie hydrolizują antybiotyki z klasy penicyliny (tj. penicylinę G, ampicylinę, karbenicylinę). Inne, nazywane cefalosporynazami, selektywnie hydrolizują antybiotyki z klasy cefalosporyn (tj. cefalotoksynę, cefaleksynę, cefadrynę). Jeszcze inne enzymy hydrolizują zarówno cefalosporyny, jak i penicyliny.<sup>2</sup>

Różne firmy farmaceutyczne opracowały wiele antybiotyków z klasy penicyliny i cefalosporyny, opornych na  $\beta$ -laktamazę. Jedną z grup stanowią penicyliny półsyntetyczne: metacylina, oksacylina i inne, oporne na penicylinazy, wytwarzane przez gronkowce.<sup>3</sup> Opracowano też wiele cefalosporyn o różnym stopniu oporności na  $\beta$ -laktamazę. Należą do nich cefalosporyny drugiej generacji (cefotoksyna, cefamandol i cefuroksim) oraz cefalosporyny trzeciej generacji (cefotaksim, moksalaktam, cefoperazon i inne).<sup>4</sup> Opracowano różne testy kliniczne do wykrywania  $\beta$ -laktamaz. Testy te dostarczają szybkiej informacji o przewidywanym rozwoju oporności. Interpretacja wyników testów  $\beta$ -laktamazy musi uwzględniać: wrażliwość testu na różne klasy enzymów  $\beta$ -laktamazy, typy  $\beta$ -laktamaz wytwarzanych przez różne grupy taksonomiczne drobnoustrojów oraz właściwości substratów różnych  $\beta$ -laktamaz.

Do najczęściej stosowanych procedur klinicznych należą: metoda jodometryczna, metoda acydymetryczna i różne substraty chromogeniczne.<sup>5</sup> Testy jodometryczne i acydymetryczne przeprowadza się zwykle przy użyciu penicyliny jako substratu, zatem mogą one wykrywać wyłącznie enzymy hydrolizujące penicylinę. Jedną z cefalosporyn chromogenicznych, PADAC (Calbiochem-Behring) okazała się skuteczna w wykrywaniu większości znanych  $\beta$ -laktamaz oprócz kilku penicylinaz wytwarzanych przez gronkowce i kilku  $\beta$ -laktamaz wytwarzanych przez bakterie beztlenowe.<sup>6</sup> Inna spośród cefalosporyn chromogenicznych, nitrocefina (Glaxo Research), okazała się skuteczna w wykrywaniu wszystkich znanych  $\beta$ -laktamaz, w tym penicylinaz wytwarzanych przez gronkowce.<sup>7-9</sup>

Dla wielu grup taksonomicznych mikroorganizmów, np. *Enterobacteriaceae*, test  $\beta$ -laktamazy ma niewielką wartość, ponieważ w obrębie grupy lub nawet pojedynczego szczepu mogą być wytwarzane bardzo różne  $\beta$ -laktamazy o różnej specyficzności substratowej.<sup>10</sup>

W przypadku innych bakterii, np. opornych na penicylinę *Neisseria gonorrhoeae*,<sup>11</sup> *Staphylococcus aureus*,<sup>12,13</sup> *Moraxella catarrhalis*,<sup>14</sup> oraz opornych na ampicylinę *Haemophilus influenzae*,<sup>5,9,15</sup> oporne szczepy wytwarzają tylko jedną klasę enzymów. Test  $\beta$ -laktamazy przeprowadzany na tych mikroorganizmach umożliwia przewidywanie oporności bezpośrednio po pierwotnej izolacji, 18–24 h wcześniej niż będą dostępne wyniki badań wrażliwości na podstawie wzrostu.

Ze względu na nieznaczne występowanie enterokoków wytwarzających  $\beta$ -laktamazę, przy niskim stężeniu w inokulum szczepy mogą pozostać niewykryte przez procedury badania wrażliwości, dlatego zaleca się rutynowe badanie przesiewowe przy użyciu krążków z nitrocefina.<sup>16</sup>

U bakterii beztlenowych zależność pomiędzy wytwarzaniem  $\beta$ -laktamazy, a opornością na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe jest złożona, podobnie jak w przypadku *Enterobacteriaceae*.  $\beta$ -laktamazy wykrywa się najczęściej w szczepach *Bacteroides*,<sup>17</sup> jednak spotyka się również wytwarzające  $\beta$ -laktamazy szczepy *Clostridium butyricum*, *C. perfringens* i *Fusobacterium* sp.<sup>18,19</sup> W grupie *Bacteroides*, mogą być wytwarzane różne enzymy o różnych właściwościach substratowych.  $\beta$ -laktamazy wykrywane często w szczepach *Prevotella melaninogenica* i *P. oralis* są zazwyczaj swoiste dla penicylin (penicylinazy),<sup>20</sup> natomiast  $\beta$ -laktamazy wykrywane często w grupie *B. fragilis* są cefalosporynazami.<sup>21,22</sup> W grupie *B. fragilis* wykryto wiele cefalosporynaz, a wśród nich kilka bardzo aktywnych enzymów, które mogą hydrolizować niektóre cefalosporyny uznawane za oporne wobec  $\beta$ -laktamazy, np. cefotaksim.<sup>23,24</sup> Rozpoznano także rzadkie szczepy, które bardzo silnie hydrolizują wszystkie znane  $\beta$ -laktamy, w tym cefotoksynę.<sup>24,25</sup> Chociaż najbardziej aktywne przeciwko cefalosporynom są  $\beta$ -laktamazy wytwarzane przez grupę *B. fragilis*, większość szczepów wykazuje oporność na penicylinę, karbenicylinę i ampicylinę w testach wrażliwości zależnej od wzrostu.<sup>17,26</sup> Obserwacje te wskazują, że grupa *B. fragilis* może być swoście oporna na penicyliny ze względu na takie czynniki, jak bariery przenikalności,<sup>22</sup> lub że  $\beta$ -laktamaza jest wytwarzana w ilościach wystarczających do przewyższenia stosunkowo powolnej hydrolizy enzymu przez penicylinę. O istotnej roli  $\beta$ -laktamazy w oporności na penicyliny świadczy fakt, że połączenie kwasu klawulanowego (inhibitora  $\beta$ -laktamazy) z penicylinami jest kilkakrotnie aktywniejsze przeciwko *B. fragilis* niż sama penicylina.<sup>27</sup>

Niezależnie od przyczyny bądź przyczyn oporności *B. fragilis* na penicylinę, za oporne należy prawdopodobnie uznać wszystkie szczepy.<sup>28</sup> Inne Gram-ujemne szczepy beztlenowe są prawdopodobnie wrażliwe na penicylinę, dopóki są ujemne dla  $\beta$ -laktamazy.<sup>28</sup>

### ZASADA PROCEDURY

Krążki BD BBL Cefinase są nasączone chromogeniczną cefalosporyną — nitrocefina. Związek ten powoduje bardzo szybko zmianę zabarwienia z żółtego na czerwone, gdy wiązanie amidowe w pierścieniu  $\beta$ -laktamowym jest hydrolizowane przez  $\beta$ -laktamazę. Jeżeli bakterie wytwarzają ten enzym w znaczących ilościach, krążek zabarwiony na żółto zmienia barwę na czerwoną w miejscach, na które naniesiono izolat.

Jako substraty dla konkretnych enzymów mogą służyć również inne penicyliny i cefalosporyny, jednak spośród dostępnych w handlu  $\beta$ -laktamów szerokie spektrum wrażliwości i działania wykazuje nitrocefina. Jej reakcje z innymi enzymami bakteryjnymi nie są znane.<sup>29</sup>

Każdy krążek służy do badania jednego szczepu bakterii na obecność  $\beta$ -laktamazy.

#### ODCZYNNIKI

Krążki BD BBL Cefinase nasączone nitrocefina.

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Do użytku diagnostycznego *in vitro*.

Krążki nie nadają się do testów wrażliwości.

Podczas wykonywania wszystkich procedur należy przestrzegać zasad aseptyki i obowiązujących środków ostrożności, dotyczących zagrożenia mikrobiologicznego. Po użyciu płytki oraz inne skażone materiały należy przed wyrzuceniem poddać sterylizacji w autoklawie.

Nitrocefina wywołuje mutacje pewnych szczepów bakterii (test Ames) i może działać uczulająco. Unikać spożycia, wdychania oraz kontaktu ze skórą i oczami.

**Instrukcje przechowywania:** Po otrzymaniu przechowywać zamknięte opakowania w temperaturze od -20 do +8°C. Po użyciu kasety zawierającej krążki BD BBL Cefinase należy przechowywać w temperaturze od -20 do +8°C w dowolnym, nieprzepuszczającym powietrza szklanym pojemniku. Niezużyte krążki BD BBL Cefinase należy wyrzucić po 60 dniach od otwarcia opakowania blistrowego. Data ważności na kasecie dotyczy wyłącznie nienaruszonych krążków w zamkniętym opakowaniu blistrowym.

**Oznaki pogorszenia jakości:** Nie używać kasety, gdy krążki przebarwiają się na pomarańczowo lub czerwono.

#### POBIERANIE PRÓBEK I POSTĘPOWANIE Z NIMI

Procedury tej nie można stosować bezpośrednio do próbek klinicznych lub innych źródeł zawierających mieszaną florę mikrobiologiczną. Bakterie przeznaczone do testowania należy najpierw wyizolować jako odrębne kolonie, nanosząc próbki na płytki z odpowiednią pożywką hodowlaną.

#### PROCEDURA

**Materiały dostarczone:** Krążki BD BBL Cefinase, 50 krążków w kasecie.

Materiały wymagane, ale nie dostarczone: Odczynniki pomocnicze, szczepy do kontroli jakości oraz sprzęt laboratoryjny wymagany do wykonania tej procedury.

#### Procedura testowa:

1. Przy użyciu dozownika krążków wyłożyć wymaganą liczbę krążków z kasety na pustą szalkę Petriego lub szkiełko mikroskopowe.
2. Zwilżyć każdy krążek kroplą wody destylowanej.
3. Za pomocą sterylnej pętli lub pałeczki zdjąć kilka dobrze wyizolowanych podobnych kolonii i nanieść je na powierzchnię krążka.
4. Obserwować przebarwienia krążka.
5. Procedura alternatywna: Używając pincety zwilżyć krążek kroplą wody destylowanej i przeciągnąć go przez kolonię.

**Kontrola jakości przez użytkownika:** Dla każdej grupy nieznaną próbek należy założyć hodowle kontrolne. Jako szczepy kontrolne zaleca się następujące mikroorganizmy.

Szczep kontrolny	Oczekiwane wyniki
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	Wynik dodatni
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	Wynik ujemny

Muszą być spełnione wymagania dotyczące kontroli jakości określone w odpowiednich przepisach lokalnych i/lub krajowych albo warunkach akredytacji; konieczne jest ponadto przestrzeganie standardowych wewnętrznych procedur kontroli jakości danego laboratorium. Zaleca się skorzystanie z odpowiednich wytycznych CLSI lub przepisów CLIA w celu ustalenia właściwych zasad kontroli jakości.

## WYNIKI I ICH INTERPRETACJA

Na reakcję dodatnią wskazuje zmiana zabarwienia z koloru żółtego na czerwony w miejscu, w którym była naniesiona hodowla.

Uwaga: Zmiana koloru nie zawsze obejmuje cały krążek. O wyniku ujemnym świadczy brak zmiany zabarwienia krążka.

Dla większości szczepów bakteryjnych wynik dodatni pojawia się w ciągu 5 min. Reakcje dodatnie dla niektórych gronkowców mogą jednak wystąpić dopiero po godzinie.

Mikroorganizm	Wynik	Orientacyjny czas reakcji	Interpretacja
<i>Staphylococcus aureus</i>	Wynik dodatni	1 h	Oporność na penicylinę, ampicylinę, karbenicylinę i tikarcylinę. Prawdopodobna wrażliwość na cefalotynę, metycylinę, oksacylinę, nafcylinę oraz inne penicyliny oporne na penicylinazy*.
<i>Haemophilus influenzae</i>	Wynik dodatni	1 min	Oporność na ampicylinę. Wrażliwość na cefalosporyny*.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i>	Wynik dodatni	1 min	Oporność na penicylinę.
<i>Enterococcus faecalis</i>	Wynik dodatni	5 min	Oporność na penicylinę i ampicylinę.
Bakterie beztlenowe	Wynik dodatni	30 min	Przypuszczalne rozpoznanie: gatunki <i>Bacteroides</i> . Prawdopodobna oporność na penicylinę oraz możliwa oporność na cefalosporyny, w tym na cefotaksim, rzadko na cefoksytynę.

\* Wrażliwość należy potwierdzić w testach wrażliwości zależnej od wzrostu.

Wyniki ujemne sugerują wrażliwość, lecz jej nie gwarantują.

## OGRANICZENIA PROCEDURY

Skuteczność testu w przewidywaniu oporności mikroorganizmów innych niż *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, gronkowce, enterokoki i niektóre bakterie beztlenowe nie została potwierdzona.

Oporność niektórych spośród powyższych mikroorganizmów na antybiotyki  $\beta$ -laktamowe stwierdza się w rzadkich przypadkach bez wytwarzania  $\beta$ -laktamaz.<sup>30,31</sup> Jako mechanizmy oporności sugeruje się wówczas m.in. bariery przepuszczalności. Test  $\beta$ -laktamazy powinien być zatem używany jako szybki test uzupełniający, a nie w zastępstwie tradycyjnych testów wrażliwości.

U niektórych szczepów gronkowców,<sup>13</sup> zwłaszcza *S. epidermidis*, stwierdzono indukowaną  $\beta$ -laktamazę, która może powodować fałszywie ujemną reakcję  $\beta$ -laktamazy w przypadku szczepu opornego na penicylinę lub ampicylinę.

## SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA OZNACZENIA

W badaniu porównawczym czterech metod wykrywania aktywności  $\beta$ -laktamazy u baterii beztlenowych uzyskano następujący procent zgodności ze „standardem”, którym była nasycona nitrocefiną bibuła filtracyjna: Cefinase, 100%; pirydyno-2-azo-p-dimetylanilino-cefalosporyna, 96%; krążek z penicylinazą przy użyciu purpury bromokrezolowej jako wskaźnika pH, 72%; technika jodometryczna na szkiełku, 78%.<sup>32</sup>

## ASORTYMENT

Nr kat.	Opis
231650	BD BBL Cefinase, 50

## PIŚMIENNICTWO

1. Abraham, E.P., and E. Chain. 1940. An enzyme from bacteria capable of destroying penicillin. *Nature* 146:837.
2. McCarthy, L.R. 1980.  $\beta$ -lactamases. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2 (2): 1–3. G.K. Hall and Co., Boston.
3. Richmond, M.H. 1979.  $\beta$ -lactam antibiotics and  $\beta$ -lactamases: two sides of a continuing story. *Rev. Inf. Dis.* 1:30–36.
4. Bush, K., and R.B. Sykes. 1982. Interaction of new  $\beta$ -lactams with  $\beta$ -lactamases and  $\beta$ -lactamases-producing gram-negative rods, p.47–63. *In* H.C. Neu (ed.), *New  $\beta$ -lactam antibiotics: review from chemistry to clinical efficacy of new cephalosporins*. College of Physicians of Philadelphia, Philadelphia.
5. Thornsberry, C., T.L. Gavan, and E.H. Gerlach. 1977. Cumitech 6, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing. Coordinating ed., J.C. Sherris. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
6. Jorgensen, J.H., S.A. Crawford, and G.A. Alexander. 1982. Pyridine-2-azo-p-dimethylaniline chromophore, a new chromogenic cephalosporin for rapid beta-lactamase testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22:162–164.
7. Montgomery, K., L. Raymundo, Jr., and W.L. Drew. 1979. Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 9:205–207.
8. O'Callaghan, C.H., A. Morris, S.M. Kirby, and S.H. Shingler. 1972. Novel method for detection of  $\beta$ -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1:283–288.
9. Skinner, A., and R. Wise. 1977. A comparison of three rapid methods of  $\beta$ -lactamase activity in *Haemophilus influenzae*. *J. Clin. Pathol.* 30:1030–1032.
10. Sykes, R.B., and M. Mathew. 1976. The  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2:115–157.
11. Ashford, W.A., R.G. Golash, and V.G. Hemming. 1976. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* ii:657–658.
12. Adam, A.P., A.L. Barry, and E. Benner. 1970. A simple rapid test to differentiate penicillin-susceptible from penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 122:544–546.
13. Kirby, W.M.M. 1944. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 99:452–453.
14. Malmvall, B.E., J.E. Brorsson, and J. Johnsson. 1977. *In vitro* sensitivity to penicillin V and  $\beta$ -lactamase production of *Branhamella catarrhalis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 3:374–375.
15. Khan, W., S. Ross, W. Rodriguez, G. Controni, and A.K. Saz. 1974. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin. *J. Am. Med. Assoc.* 299:298–301.
16. Neumann, M.A., D.F. Sahm, C. Thornsberry, and J.E. McGowan, Jr. 1991. Cumitech 6A, New developments in antimicrobial agent susceptibility testing: a practical guide. Coordinating ed., J.E. McGowan, Jr. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
17. Olsson, B., K. Dornbush, and C.E. Nord. 1977. Susceptibility testing of  $\beta$ -lactam antibiotics and production of  $\beta$ -lactamase in *Bacteroides fragilis*. *Med. Microbiol. Immunol.* 163:183–194.
18. Hart, C.A., K. Barr, T. Makin, P. Brown, and R.W.I. Cooke. 1982. Characteristics of a  $\beta$ -lactamase produced by *Clostridium butyricum*. *J. Antimicrob. Chemother.* 10:31–35.
19. Marrie, T.J., E.V. Haldane, C.A. Swantee, and E.A. Kerr. 1981. Susceptibility of anaerobic bacteria to nine antimicrobial agents and demonstration of decreased susceptibility of *Clostridium perfringens* to penicillin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 19:51–55.
20. Salyers, A.A., J. Wong and T.D. Wilkins. 1977.  $\beta$ -lactamase activity in strains of *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides oralis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11:142–146.
21. Del Bene, V.E., and W.E. Farrar, Jr. 1973. Cephalosporinase activity in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3:369–372.
22. Timewell, R., E. Taylor, and I. Phillips. 1981. The  $\beta$ -lactamases of *Bacteroides* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 7:137–146.
23. Pechere, J.C., R. Guay, J. Dubois, and R. Letarte. 1980. Hydrolysis of cefotaxime by a  $\beta$ -lactamase from *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:1001–1003.
24. Yotsuji, A., S. Minami, M. Inoue, and S. Mitsuhashi. 1983. Properties of novel  $\beta$ -lactamase produced by *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24:925–929.
25. Cuchural, G.J., F.P. Tally, N.V. Jacobus, P.K. Marsh, and J. W. Mayhew. 1983. Cefoxitin inactivation by *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24:936–940.
26. Olsson, B., K. Dornbush, and C.E. Nord. 1979. Factors contributing to  $\beta$ -lactam antibiotics in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15:263–268.
27. Lamonthe, F., F. Auger, and J.M. Lacroix. 1984. Effect of clavulanic acid on the activities of ten  $\beta$ -lactam agents against members of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25:662–665.
28. Gabay, E.L., V.L. Sutter, and S.M. Finegold. 1981. Rapid  $\beta$ -lactamase testing in *Bacteroides*. *J. Antimicrob. Chemother.* 8:413–416.
29. Bush, K., and R.B. Sykes. 1984.  $\beta$ -lactamase (penicillinase, cephalosporinase), p. 280–285, 406, 407. *In* H.U. Bergmeyer (ed.) *Methods of enzymatic analysis*, 3rd ed, vol. IV. Verlag. Chemie, Deerfield Beach, Fla.
30. Sabath, L.D., F.F. Barrett, C. Wilcox, D.A. Gerstein, and M. Finland. 1969. Methicillin resistance of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, p. 302–306. *In* G.L. Hobby (ed.), *Antimicrob. Agents Chemother.* 1968. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
31. Markowitz, S.M. 1980. Isolation of an ampicillin-resistant, non  $\beta$ -lactamase producing strain of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:302–306.
32. Lee, D.T., and J.E. Rosenblatt. 1983. A comparison of four methods for detecting beta-lactamase activity in anaerobic bacteria, abstr. C302, p. 362. *Abstr. Annu. Meet. Am. Soc. Microbiol.* 1983.

Dział Obsługi Technicznej: należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem BD lub odwiedzić stronę [www.bd.com](http://www.bd.com).

# Historia zmian

Wersja	Data	Zestawienie zmian
(03)	2018-09	Aktualizacja formatowania.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbicante / Аткарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Използвайте до / Spotfiebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izljetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)  
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)  
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)  
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)  
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)  
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)  
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)  
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)  
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)  
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)  
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)  
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)  
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)  
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)  
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mensesio pabaiga)  
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)  
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)  
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutten av månaden)  
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)  
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)  
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)  
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)  
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)  
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)  
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)  
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)  
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)  
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalógové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталог / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Igaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicīnas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържа много е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testu / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaityti instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Becton, Dickinson and Company  
7 Loveton Circle  
Sparks, MD 21152 USA



Benex Limited  
Pottery Road, Dun Laoghaire  
Co. Dublin, Ireland

**Australian Sponsor:**

Becton Dickinson Pty Ltd.  
4 Research Park Drive  
Macquarie University Research Park  
North Ryde, NSW 2113  
Australia

Nitrocefin is a product of Glaxo Research; distributed exclusively by BD Diagnostics.  
ATCC is a trademark of American Type Culture Collection.  
© 2018 BD. BD and the BD Logo are trademarks of Becton, Dickinson and Company.