

BD BBL Paper Discs for the Detection of β -Lactamase Enzymes Cefinase Discs

Papirnat diskovi BBL za otkrivanje enzima beta-laktamaze Cefinase Discs



8800801JAA(03)

2018-09

Hrvatski

NAMJENA

BD BBL Cefinase discs (diskovi BD BBL Cefinase) namijenjeni su upotrebi pri brzom ispitivanju izoliranih kolonija *Neisseria gonorrhoeae*, vrste *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, enterokoka i anaerobnih bakterija za proizvodnju beta-laktamaze.

SAŽETAK I OBJAŠNJENJE

Sposobnost određenih bakterija da proizvode enzime koji deaktiviraju antibiotike beta-laktama, npr., peniciline i cefalosporine, odavno je prepoznata. Abraham i Chain prvi su 1940. uočili enzimsku aktivnost u ekstraktima bakterije *Escherichia coli* koja je deaktivirala penicilin.¹ Od tada je velik broj sličnih enzima izoliran iz velikog broja vrsta bakterija s nekim razlikama u specifičnosti supstrata. Neki selektivno hidroliziraju protumikrobne agense u razredu penicilina (npr., penicilin G, ampicilin, karbenicilin) te se opisuju kao penicilinaze. Drugi selektivno hidroliziraju protumikrobne agense u razredu cefalosporina (npr., cefalotin, cefaleksin, cefradin) te se opisuju kao cefalosporinaze. Neki drugi enzimi hidroliziraju i cefalosporine i peniciline.²

Brojne farmaceutske tvrtke razvijaju velik broj protumikrobnih agensa u razredu penicilina i cefalosporina koji su otporni na beta-laktamaze. Jedna skupina sadrži polusintetičke peniciline, meticilin, oksacilina, oksacilin i ostale vrste koje su otporne na enzime penicilinaza koje stvaraju stafilokoki.³ Razvijen je i velik broj cefalosporina s različitim stupnjevima otpornosti na beta-laktamaze. Oni uključuju cefalosporine druge generacije (cefoksitin, cefamandol i cefuroksim) i cefalosporine treće generacije (cefotaksim, moksalaktam, cefoperazon i druge).⁴

Razvijeno je nekoliko kliničkih ispitivanja za otkrivanje beta-laktamaza. Ta ispitivanja brzo pružaju informacije o predvidljivom razvoju otpornosti. U interpretaciji rezultata ispitivanja beta-laktamaze mora se uzeti u obzir: osjetljivost ispitivanja na različite razrede enzima beta-laktamaza, vrste beta-laktamaza stvorene u različitim taksonomskim grupama organizama te specifičnosti supstrata različitih beta-laktamaza.

Najčešći klinički postupci uključuju jodometrijsku metodu, acidometrijsku metodu te različite kromogenske supstrate.⁵ Jodometrijska i acidometrijska ispitivanja obično se provode s penicilinom kao supstratom te stoga mogu otkriti samo enzime koji hidroliziraju penicilin. Dokazano je da je jedan od kromogenih cefalosporina, PADAC (Calbiochem-Behring) učinkovit u otkrivanju većine poznatih beta-laktamaza, osim nekih penicilinaza koje stvaraju stafilokoki, te nekih beta-laktamaza koje stvaraju anaerobne bakterije.⁶ Za još jedan kromogeni cefalosporin, nitrocefim (Glaxo Research), dokazano je da je učinkovit u otkrivanju svih poznatih beta-laktamaza, uključujući penicilinaze stafilokoka.⁷⁻⁹

Za mnoge taksonomske grupe organizama, primjerice *Enterobacteriaceae*, ispitivanje beta-laktamaza nema smisla jer se razni enzimi beta-laktamaza s različitim specifičnostima supstrata mogu stvoriti unutar grupe ili čak unutar soja.¹⁰

Među ostalim bakterijama, primjerice *Neisseria gonorrhoeae*,¹¹ *Staphylococcus aureus*,^{12,13} *Moraxella catarrhalis*,¹⁴ koje su otporne na penicilin te bakterija *Haemophilus influenzae*,^{5,9,15} koja je otporna na ampicilin, u otpornim se sojevima proizvodi samo jedan razred enzima. Ispitivanje beta-laktamaze provedeno s tim organizmima omogućuje predviđanje otpornosti koje se provodi odmah nakon primarne izolacije, 18–24 h prije nego što rezultati za osjetljivost koji ovise o rastu postanu dostupni.

Iako se učestalost enterokoka koji stvaraju beta-laktamaze čini malena, zbog niske razine inokuluma sojevi mogu ostati neprepoznati u postupku ispitivanja osjetljivosti pa se preporučuje rutinski postupak probira s diskom nitrocefina.¹⁶

Za anaerobne bakterije veza između proizvodnje beta-laktamaze i otpornosti na protumikrobne agense beta-laktama složena je te je donekle slična bakterijama *Enterobacteriaceae*. Beta-laktamaze najčešće se nalaze unutar vrste *Bacteroides*,¹⁷ no poznati su sojevi koji proizvode beta-laktamaze *Clostridium butyricum*, *C. perfringens* i *Fusobacterium* sp.^{18,19} Unutar grupe *Bacteroides* moguća je proizvodnja raznih vrsta enzima s različitim specifičnostima supstrata. Beta-laktamaze koje su česte u sojevima *Prevotella melaninogenica* i *P. oralis* obično su specifične za penicilin (penicilinaze),²⁰ dok su beta-laktamaze česte u grupi *B. fragilis* cefalosporinaze.^{21,22} Otkriven je velik broj cefalosporinaza u grupi *B. fragilis*, a one uključuju i neke vrlo aktivne enzime koji hidroliziraju neke cefalosporine koji su navodno otporni na beta-laktamaze poput cefotaksima.^{23,24} Rijetki su sojevi za koje je dokazano da hidroliziraju sve poznate beta-laktame, uključujući cefoksitin.^{24,25}

Iako su beta-laktamaze proizvedene u grupi *B. fragilis* najaktivnije u borbi protiv cefalosporina, ispitivanja osjetljivosti koja ovise o rastu dokazala su da je većina sojeva otporna na penicilin, karbenicilin i ampicilin.^{17,26} Ti rezultati ukazuju da je grupa *B. fragilis* otporna na peniciline zbog čimbenika poput propusnosti barijera²² ili da se beta-laktamaze proizvode u količinama koje su dovoljne da nadvladaju relativno sporu hidrolizu enzima s penicilinima. Izvještaji pružaju dokaze o otpornosti beta-laktamaza na peniciline te ukazuju da je kombinacija klavulanske kiseline (inhibitor beta-laktamaza) i penicilina puno aktivnija u borbi protiv bakterije *B. fragilis* od samog penicilina.²⁷

Bez obzira na uzrok ili uzroke otpornosti na penicilin bakterije *B. fragilis*, svi sojevi se mogu smatrati otpornima.²⁸ Ostali gram-negativni anaerobni sojevi vjerojatno su osjetljivi na penicilin ako su negativni na beta-laktamazu.²⁸

NAČELA POSTUPKA

Diskovi BD BBL Cefinase impregnirani su kromogenim cefalosporinom, nitrocefinom. Taj sastojak pokazuje vrlo brzu izmjenu boje iz žute u crvenu kada se amidna veza na prstenu beta-laktama hidrolizira beta-laktamazom. Kada bakterija proizvede taj enzim u velikoj količini, žuti se disk oboji u crveno u području gdje je izolat razmazan.

Iako se drugi penicilini i cefalosporini mogu upotrijebiti kao supstrati za određene enzime, nitrocefim ima širok spektar osjetljivosti na beta-laktame dostupne u prodaji. Reakcije s drugim mikrobnim enzimima nisu poznate.²⁹

Jedan disk koristi se za ispitivanje prisutnosti beta-laktamaze u jednom bakterijskom soju.

REAGENSI

Diskovi BD BBL Cefinase impregnirani nitrocefinom.

Upozorenja i mjere opreza:

Za *in vitro* dijagnostiku.

Ovi diskovi ne koriste se za ispitivanje osjetljivosti.

Primjenjujte aseptične tehnike i utvrđene mjere opreza protiv mikrobioloških opasnosti tijekom svih postupaka. Nakon upotrebe pripremljene pločice i ostali kontaminirani materijal moraju se sterilizirati u autoklavu prije odlaganja u otpad.

Nitrocefim izaziva mutacije u određenim sojevima bakterija (ispitivanje Ames) te može potaknuti osjetljivost. Izbjegavajte gutanje, udisanje i dodir s kožom ili očima.

Upute za čuvanje: neotvoreno pakiranje po primitku pohraniti na temperaturi od –20 °C do +8 °C. Patronu BD BBL Cefinase nakon upotrebe treba pohraniti u stakleni čvrsto zatvoreni spremnik sa sredstvom za sušenje na temperaturi od –20 °C do +8 °C. Preostale diskove BD BBL Cefinase bacite nakon 60 dana nakon otvaranja folije. Datum isteka na patroni odnosi se samo na diskove u neotvorenoj foliji.

Znakovi pogoršanja kvalitete: ne koristite patronu ako su diskovi narančaste ili crvene boje.

PRIKUPLJANJE UZORAKA I RUKOVANJE

Ovaj postupak ne provodi se izravno s kliničkim uzorcima niti s drugim izvorima koji sadrže miješanu floru mikroorganizama. Bakterije za ispitivanje prvo morate izolirati kao zasebne kolonije razmazivanjem uzorka na odgovarajuću pločicu medija za kulturu.

POSTUPAK

Priloženi materijal: BD BBL Cefinase discs, 50 diskova po patroni.

Potrebni materijal koji se nabavlja zasebno: dodatni reagensi, organizmi za kontrolu kvalitete i laboratorijska oprema prema potrebi za ovaj postupak.

Postupak ispitivanja:

1. Pomoću dozatora za jedan disk umetnite odgovarajući broj diskova iz patrone u praznu Petrijevu zdjelicu ili na mikroskopsko stakalce.
2. Svaki disk namočite jednom kapi pročišćene vode.
3. Pomoću sterilizirane ušice ili štapića za nanošenje uklonite nekoliko sličnih dobro izoliranih kolonija te ih razmažite po površini diska.
4. Provjerite ima li promjene boje na disku.
5. Alternativni postupak: pomoću pincete namočite disk jednom kapi pročišćene vode, a zatim je razvucite preko kolonije.

Korisnička kontrola kvalitete: referentne kulture za kontrolu treba ispitivati uz svaku novu grupu. Preporučuju se sljedeći organizmi za ispitne sojeve:

| Ispitni soj | Očekivani rezultati |
|--|---------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | Pozitivno |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211 | Negativno |

Zahtjevi kontrole kvalitete moraju biti ispunjeni u skladu s važećim lokalnim, državnim i/ili saveznim propisima ili uvjetima akreditiranja i postupcima standardne kontrole kvalitete vašeg laboratorija. Preporučuje se da korisnik konzultira relevantne smjernice instituta CLSI i propise CLIA za odgovarajuće postupke kontrole kvalitete.

REZULTATI I INTERPRETACIJA

Pozitivna reakcija prikazuje se kao promjena boje iz žute u crvenu u području gdje je kultura nanescena. Napomena: promjena boje obično se ne prikazuje na cijelom disku. Za negativan rezultat ne prikazuje se promjena boje na disku.

Za većinu sojeva bakterija pozitivan rezultat se prikazuje u roku od 5 min. No pozitivna reakcija za neke stafilokoke može potrajati i do 1 h.

| Organizam | Rezultat | Pribl. vrijeme reakcije | Interpretacija |
|--|-----------|-------------------------|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Pozitivno | 1 h | Otpornost na penicilin, ampicilin, karbencilin i tikarcilin. Moguća osjetljivost na cefalotin, meticilin, oksacilin, nafcilin i druge peniciline otporne na penicilinazu.* |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Pozitivno | 1 min | Otpornost na ampicilin. Osjetljivost na cefalosporine.* |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i> | Pozitivno | 1 min | Otpornost na penicilin. |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | Pozitivno | 5 min | Otpornost na penicilin i ampicilin. |
| Anaerobne bakterije | Pozitivno | 30 min | Moguća identifikacija je vrsta <i>Bacteroides</i> . Moguća otpornost na penicilin, kao i na cefalosporine, uključujući cefotaksim i cefoksitin. |

* Osjetljivost se dokazuje pomoću ispitivanja osjetljivosti koja ovise o rastu.

Negativni rezultati ukazuju, ali ne jamče osjetljivost.

OGRANIČENJA POSTUPKA

Učinkovitost ovog ispitivanja u predviđanju otpornosti na beta-laktam među mikroorganizmima koji nisu *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, stafilokoki, enterokoki i određene anaerobnih bakterija nije dokazana.

Otpornost na antibiotike beta-laktama rijetko je zabilježena među nekim od gore navedenih organizama bez proizvodnje beta-laktamaze.^{30,31} U tim su slučajevima postavljeni su mehanizmi otpornosti poput propusnosti barijera. Ispitivanja beta-laktamaze treba stoga koristiti kao brzu dopunu, a ne zamjenu za uobičajeno ispitivanje osjetljivosti.

U nekim sojevima stafilokoka,¹³ osobito *S. epidermidis*, otkriveno je da inducibilne beta-laktamaze mogu prouzročiti lažno negativnu reakciju na beta-laktamaze sa sojem koji je otporan na penicilin ili ampicilin.

ODREĐENA RADNA SVOJSTVA

U komparativnoj studiji o četiri metode za otkrivanje aktivnosti beta-laktamaze u anaerobnim bakterijama dobiveni su sljedeći postotci podudaranja sa „standardom” gdje je korišten filtarski papir zasićen nitrocefinom: Cefinase, 100 %; piridin-2-azo-p-dimetilanilin cefalosporin, 96 %; disk penicilinaze s indikatorom pH vrijednosti (bromkrezol ljubičasta), 72 %; jodometrijska tehnika, 78 %.³²

DOSTUPNOST

| Kat. br. | Opis |
|----------|---------------------|
| 231650 | BD BBL Cefinase, 50 |

REFERENCE

1. Abraham, E.P., and E. Chain. 1940. An enzyme from bacteria capable of destroying penicillin. *Nature* 146:837.
2. McCarthy, L.R. 1980. β -lactamases. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2 (2): 1–3. G.K. Hall and Co., Boston.
3. Richmond, M.H. 1979. β -lactam antibiotics and β -lactamases: two sides of a continuing story. *Rev. Inf. Dis.* 1:30–36.
4. Bush, K., and R.B. Sykes. 1982. Interaction of new β -lactams with β -lactamases and β -lactamases-producing gram-negative rods, p.47–63. *In* H.C. Neu (ed.), *New β -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 β -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 β -lactamase activity in *Haemophilus influenzae*. *J. Clin. Pathol.* 30:1030–1032.
10. Sykes, R.B., and M. Mathew. 1976. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their role in resistance to β -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 β -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 β -lactam antibiotics and production of β -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 β -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. β -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 β -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 β -lactamase from *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:1001–1003.
24. Yotsuji, A., S. Minami, M. Inoue, and S. Mitsuhashi. 1983. Properties of novel β -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 β -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 β -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 β -lactamase testing in *Bacteroides*. *J. Antimicrob. Chemother.* 8:413–416.
29. Bush, K., and R.B. Sykes. 1984. β -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 β -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.

Tehnički servis i podrška: obratite se lokalnom predstavniku tvrtke BD ili posjetite www.bd.com.

Povijest promjena

| Revizija | Datum | Povijest promjena |
|----------|---------|--------------------------|
| (03) | 2018-09 | Formatiranje ažuriranja. |



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 / Spotføjebute do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейин пайдаланура / Naudokite iki / Izlijetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použít do / Uпотреbiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до/line / 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)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio 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 / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Kataloginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог номери / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus number / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog number / Katalog numarasi / Номер за каталогом / 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 / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Représentante autorizado na Comunidade Europeia / Representant autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Автура Топилуғу Yetkilil 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 meditsiinaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszközök / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / 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 / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Medicinskij pribor dla diagnostiki in vitro / Medicinska pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrensning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sinirlaması / 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 serie / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)




Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkelig 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> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / 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(а) / 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> / 足夠進行 <n> 次檢測



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 / Skaitykite naudojimo 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.