

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

Discos de papel BBL para detecção de enzimas β -Lactamase Cefinase Discs



8800801JAA(03)

2018-09

Português

UTILIZAÇÃO PRETENDIDA

Os discos BD BBL Cefinase destinam-se a ser utilizados no teste rápido de colónias isoladas de *Neisseria gonorrhoeae*, espécies de *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, enterococos e bactérias anaeróbias relativamente à produção de β -lactamase.

RESUMO E EXPLICAÇÃO

A capacidade de certas bactérias produzirem enzimas que inactivam os antibióticos β -lactâmicos, ou seja, penicilinas e cefalosporinas, já é reconhecida desde há muito tempo. Em 1940, Abraham e Chain foram os primeiros a reconhecer uma actividade enzimática em extractos de *Escherichia coli*, capaz de inactivar a penicilina.¹ Desde então, foi isolado um grande número de enzimas idênticas a partir de várias espécies de bactérias com especificidades de substratos relativamente diferentes. Algumas hidrolisam selectivamente os antimicrobianos da classe das penicilinas (por exemplo, penicilina G, ampicilina, carbenicilina) e foram descritas como penicilinases. Outras hidrolisam selectivamente os antimicrobianos da classe das cefalosporinas (por exemplo, cefalotina, cefalexina, cefradina) e foram descritas como cefalosporinases. Existem ainda outras enzimas que hidrolisam as cefalosporinas e as penicilinas.²

Várias companhias farmacêuticas desenvolveram um grande número de antimicrobianos da classe das penicilinas e cefalosporinas resistentes às β -lactamases. Um grupo inclui as penicilinas semi-sintéticas metilina, oxacilina, nafcilina e outras, que são resistentes às penicilinasas produzidas pelos estafilococos.³ Foi igualmente desenvolvido um grande número de cefalosporinas, com diversos graus de resistência às β -lactamases. Estas incluem as cefalosporinas de segunda geração (cefotaxima, cefamandol e cefuroxima) e as cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima, moxalactam, cefoperazona e outras).⁴

Foram desenvolvidos vários testes clínicos para detecção das β -lactamases. Estes testes fornecem informações rápidas que permitem prever o desenvolvimento de resistência. A interpretação dos resultados do teste da β -lactamase deve considerar: a sensibilidade do teste para as diferentes classes de enzimas β -lactamases, os tipos de β -lactamases produzidos pelos diferentes grupos taxonómicos de microrganismos e as especificidades de substrato das diferentes β -lactamases.

Os procedimentos clínicos mais frequentemente utilizados incluem o método iodométrico, o método acidométrico e vários substratos cromogéneos.⁵ Geralmente, os testes iodométrico e acidométrico são efectuados utilizando a penicilina como substrato e, assim, apenas podem detectar as enzimas que hidrolisam a penicilina. Uma das cefalosporinas cromogéneas, PADAC (Calbiochem-Behring) provou ser eficaz na detecção da maioria das β -lactamases conhecidas, com a excepção de algumas penicilinasas produzidas por estafilococos e de algumas β -lactamases produzidas por bactérias anaeróbias.⁶ Outra cefalosporina cromogénea, o nitrocefim (Glaxo Research), provou ser eficaz na detecção de todas as β -lactamases conhecidas, incluindo as penicilinasas estafilocócicas.⁷⁻⁹

Para muitos grupos taxonómicos de microrganismos, por exemplo *Enterobacteriaceae*, o teste da β -lactamase tem pouco valor porque dentro do grupo, ou mesmo numa única estirpe, pode ser produzida uma grande diversidade de enzimas β -lactamases com diferentes especificidades de substrato.¹⁰

Noutras bactérias, por exemplo *Neisseria gonorrhoeae* resistente à penicilina,¹¹ *Staphylococcus aureus*,^{12,13} *Moraxella catarrhalis*¹⁴ e *Haemophilus influenzae* resistente à ampicilina,^{5,9,15} as estirpes resistentes produzem apenas uma classe de enzimas. O teste da β -lactamase efectuado com estes microrganismos permite efectuar uma previsão da resistência imediatamente após o isolamento primário, 18 a 24 h antes de os resultados dos testes de sensibilidade dependentes do crescimento estarem disponíveis.

Embora a prevalência de enterococos produtores de β -lactamase pareça ser pequena, um inóculo fraco pode resultar em estirpes não detectadas pelos procedimentos de testes de sensibilidade, sendo recomendado um despiste de rotina utilizando o procedimento do disco de nitrocefim.¹⁶

Com as bactérias anaeróbias, a relação entre a produção de β -lactamase e a resistência aos antimicrobianos β -lactâmicos é complicada e, de certa forma, semelhante à das *Enterobacteriaceae*. As β -lactamases são encontradas com maior frequência em espécies de *Bacteroides*,¹⁷ no entanto, foram referidas estirpes de *Clostridium butyricum*, *C. perfringens* e *Fusobacterium* sp. produtoras de β -lactamases.^{18,19} Entre as espécies do género *Bacteroides*, pode ser produzida uma grande variedade de enzimas com diferentes especificidades de substrato. Normalmente, as β -lactamases frequentemente encontradas em estirpes de *Prevotella melaninogenica* e *P. oralis* são específicas para as penicilinas (penicilinases),²⁰ enquanto que as β -lactamases frequentemente encontradas no grupo de *B. fragilis* são cefalosporinases.^{21,22} Foram referidos vários tipos de cefalosporinases no grupo de *B. fragilis*, que incluem algumas enzimas muito activas com capacidade de hidrólise de algumas cefalosporinas referidas como resistentes às β -lactamases, tal como cefotaxima.^{23,24} Foram referidas estirpes raras que efectuam a hidrólise a velocidades elevadas de todos os β -lactâmicos conhecidos, incluindo a cefotaxima.^{24,25}

Apesar de as β -lactamases produzidas pelo grupo de *B. fragilis* serem mais activas contra as cefalosporinas, a maior parte das estirpes é resistente à penicilina, carbenicilina e ampicilina nos testes de sensibilidade dependentes do crescimento.^{17,26} Este achado sugere que as bactérias do grupo de

B. fragilis podem ser intrinsecamente resistentes às penicilinas através de factores, tais como barreiras de permeabilidade,²² ou que a β -lactamase é produzida em quantidades suficientes para superar a velocidade de hidrólise relativamente lenta das penicilinas. As provas que tendem a apoiar um papel da β -lactamase na resistência às penicilinas são encontradas em relatórios nos quais se refere que a combinação de ácido clavulânico (um inibidor da β -lactamase) com penicilinas é muito mais activa contra o *B. fragilis* do que a penicilina isoladamente.²⁷

Seja qual for a causa ou causas da resistência à penicilina no *B. fragilis*, todas as estirpes devem ser consideradas como provavelmente resistentes.²⁸ As outras estirpes anaeróbias Gram-negativas são provavelmente sensíveis à penicilina, desde que sejam β -lactamase negativas.²⁸

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O disco BD BBL Cefinase está impregnado com a cefalosporina cromogénea, nitrocefina. Este composto exibe uma mudança de cor muito rápida de amarelo para vermelho, à medida que a ligação amido no anel beta-lactâmico é hidrolisada por uma β -lactamase. Quando uma bactéria produz esta enzima em quantidades significativas, o disco corado de amarelo muda para vermelho na área onde foi efectuado um esfregão do isolado.

Apesar de outras penicilinas e cefalosporinas poderem ser utilizadas como substratos para enzimas específicas, o nitrocefina possui o maior espectro de susceptibilidade e sensibilidade de todos os β -lactâmicos disponíveis no mercado. Não é conhecida nenhuma reacção com outras enzimas microbianas.²⁹

Cada disco é utilizado para testar a presença de uma β -lactamase numa estirpe bacteriana.

REAGENTES

Discos BD BBL Cefinase impregnados com nitrocefina.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Para diagnóstico *in vitro*.

Estes discos não se destinam a ser utilizados em testes de sensibilidade.

Utilizar técnicas assépticas e cumprir as precauções estabelecidas contra perigos microbiológicos em todos os procedimentos.

Após a utilização e antes de serem eliminadas, esterilize em autoclave as placas preparadas e outros materiais contaminados.

O nitrocefina induz mutações em certas estirpes de bactérias (teste de Ames) e poderá originar sensibilização. Deve ser evitada a ingestão, a inalação ou o contacto com a pele ou olhos.

Instruções de armazenamento: Após a recepção, armazenar a embalagem por abrir entre -20 e +8 °C. Após a utilização, o cartucho de BD BBL Cefinase deve ser armazenado em qualquer recipiente de vidro, hermético, com dessecante, entre -20 e +8 °C. Elimine os discos BD BBL Cefinase restantes 60 dias após a abertura do blister. O prazo de validade do cartucho aplica-se apenas aos discos intactos existentes no blister não aberto.

Indicações de deterioração: Não utilize o cartucho se os discos apresentarem uma cor laranja ou vermelha.

COLHEITA E PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS

Este procedimento não deve ser utilizado directamente com amostras clínicas, nem com outras fontes contendo flora microbiana mista. As bactérias que vão ser testadas devem primeiro ser isoladas como colónias separadas, através da cultura da amostra em placas com meio de cultura apropriado.

PROCEDIMENTO

Material Fornecido: Discos BD BBL Cefinase, 50 discos por cartucho.

Material Necessário Mas Não Fornecido: Reagentes auxiliares, microrganismos de controlo da qualidade e equipamento de laboratório necessário para este procedimento.

Procedimento do teste:

1. Utilizando um distribuidor de disco único, distribua o número de discos necessário a partir do cartucho para uma placa de Petri vazia ou sobre uma lâmina de microscópio.
2. Humedeça cada um dos discos com uma gota de água purificada.
3. Com uma ansa ou vareta aplicadora esterilizada retire várias colónias semelhantes bem isoladas e faça um esfregão sobre a superfície do disco.
4. Observe o disco relativamente a qualquer alteração da cor.
5. Procedimento alternativo: Utilizando uma pinça, humedeça o disco com uma gota de água purificada e, em seguida, passe a pinça ao longo da colónia.

Controlo de qualidade pelo utilizador: As culturas de referência de controlo devem ser analisadas com cada grupo de microrganismos desconhecidos. Para serem utilizados como estirpes de teste, são recomendados os seguintes microrganismos:

Estirpe de teste	Resultados esperados
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	Positivo
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	Negativo

Os requisitos do controlo de qualidade devem ser efectuados de acordo com os regulamentos ou requisitos de acreditação europeus e/ou nacionais aplicáveis e com os procedimentos padrão de controlo de qualidade do seu laboratório. É recomendado que o utilizador consulte as normas do CLSI e os regulamentos da CLIA que dizem respeito a este assunto, para obter orientações sobre práticas de controlo de qualidade apropriadas.

RESULTADOS E INTERPRETAÇÃO

Uma reacção positiva será demonstrada por uma mudança de cor amarela para vermelha na área onde a cultura foi aplicada. Nota: geralmente, a alteração de cor não se desenvolve em todo o disco. Se o resultado for negativo, não ocorrerá qualquer alteração de cor.

Para a maior parte das estirpes bacterianas, desenvolver-se-á um resultado positivo no prazo de 5 min. Contudo, para alguns estafilococos, as reacções positivas poderão demorar 1 h para se desenvolver.

Microorganismo	Resultado	Tempo de reacção aprox.	Interpretação
<i>Staphylococcus aureus</i>	Positivo	1 h	Resistente à penicilina, ampicilina, carbenicilina e ticarcilina. Provavelmente sensível à efalotina, metilicina, oxacilina, nafcilina e outras penicilinas resistentes às penicilinases.*
<i>Haemophilus influenzae</i>	Positivo	1 min	Resistente à ampicilina. Sensível às cefalosporinas.*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	Positivo	1 min	Resistente à penicilina.
<i>Enterococcus faecalis</i>	Positivo	5 min	Resistente à penicilina e ampicilina.
Bactérias anaeróbias	Positivo	30 min	Identificação provável de espécies de <i>Bacteroides</i> . Provavelmente resistente à penicilina e pode ser resistente às cefalosporinas, incluindo a cefotaxima e, raramente, a cefoxitina.

* A sensibilidade deve ser confirmada por testes de sensibilidade dependentes do crescimento.

Os resultados negativos implicam mas não garantem a sensibilidade.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

Não está provada a eficácia deste teste na previsão da resistência aos β -lactâmicos de outros microrganismos além de *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, estafilococos, enterococos e de algumas bactérias anaeróbias.

A resistência aos antibióticos β -lactâmicos tem sido referida em raras ocasiões em alguns dos microrganismos acima referidos sem a produção de β -lactamases.^{30,31} Nestes casos, tem sido considerada a hipótese de outros mecanismos de resistência, tais como barreiras de permeabilidade. Assim, o teste da β -lactamase deve ser utilizado como um suplemento rápido e não como um substituto dos testes de sensibilidade convencionais.

Para algumas estirpes de estafilococos,¹³ especialmente o *S. epidermidis*, foi descrita uma β -lactamase indutível, o que poderá resultar numa reacção falsa negativa à β -lactamase com uma estirpe que é resistente à penicilina ou à ampicilina.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO DESEMPENHO

Num estudo comparativo de quatro métodos para detecção da actividade da β -lactamase em bactérias anaeróbias, foram obtidas as seguintes percentagens de concordância com um método padrão utilizando papel de filtro saturado de nitrocefina: Cefinase, 100%; cefalosporina piridina-2-azo-p-dimetilanilina, 96%; um disco de penicilinase utilizando como indicador de pH o violeta de bromocresol, 72% e a técnica iodométrica em lâmina, 78%.³²

APRESENTAÇÃO

NO. de cat.	Descrição
231650	BD BBL Cefinase, 50

BIBLIOGRAFIA

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.

Assistência Técnica e Suporte: contacte o representante local da BD ou visite www.bd.com.

Histórico de Alterações

Revisão	Data	Resumo das alterações
(03)	2018-09	Atualização da formatação

	Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbricante / Аткарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
	Use by / Исползвайте до / Spotřebujte 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 / Izlijetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti 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 = koniec miesiąca) 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) 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 = mensesha beigas) JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluten av måneden) 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 mjeseca) AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden) YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = айın 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 / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus number / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / 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 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 / Autorisert 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 in vitro / 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 meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізетін 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 / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики 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 / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ogranicenje 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 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 / Contenu suffisante per <n> test / <n> testtepi 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 / 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



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.