BBL Paper Discs for the Detection of β-Lactamase Enzymes
(Бумажные диски для обнаружения β-лактамаз)

Cefinase Discs

8800801JAA(02)
2015-04
Русский

НАЗНАЧЕНИЕ

Диски **Cefinase** предназначены для использования в экспресс-тестировании выделенных колоний *Neisseria gonorrhoeae*, видов *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, энтерококков и анаэробных бактерий на наличие выработки β-лактамазы.

КРАТКИЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ

Способность определенных бактерий вырабатывать ферменты, инактивирующие β-лактамные антибиотики, т. е. пенициллины и цефалоспорины, известна уже давно. Абрахам (Abraham) и Чейн (Chain) в 1940 г. впервые выявили ферментативную активность экстрактов *Escherichia coli*, инактивирующих пенициллин.[1] С тех пор из ряда видов бактерий было выделено большое количество аналогичных ферментов, несколько различающихся по специфичности по отношению к субстрату. Некоторые ферменты селективно гидролизуют противомикробные препараты класса пенициллинов (например, пенициллин G, ампициллин, карбенициллин); эти ферменты описаны как пенициллиназы. Другие ферменты селективно гидролизуют противомикробные препараты класса цефалоспоринов (например, цефалотин, цефалексин, цефрадин); эти ферменты описаны как цефалоспориназы. Некоторые ферменты гидролизуют как цефалоспорины, так и пенициллины.[2]

Различными фармацевтическими компаниями был разработан широкий спектр противомикробных препаратов пенициллинового и цефалоспоринового ряда, устойчивых к действию β-лактамазы. Одна из групп таких препаратов включает полусинтетические пенициллины: метициллин, оксациллин, нафциллин и другие, которые устойчивы к пенициллиназам, вырабатываемым стафилококками.[3] Также было разработано большое количество цефалоспоринов с различной степенью устойчивости к β-лактамазам. К ним относятся цефалоспорины второго поколения (цефокситин, цефомандол и цефуроксим) и цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, моксалактам, цефоперазон и другие).[4]

Для обнаружения β-лактамаз было разработано несколько клинических тестов. Эти тесты позволяют быстро получать информацию для прогнозирования развития устойчивости. При интерпретации результатов тестов на β-лактамазы необходимо учитывать следующие факторы: чувствительность теста по отношению к различным классам β-лактамаз; типы β-лактамаз, вырабатываемых различными таксономическими группами микроорганизмов; специфичность различных β-лактамаз по отношению к субстрату.

Наиболее широко используемые клинические методики включают иодометрический метод, ацидометрический метод и использование разнообразных хромогенных субстратов.[5] Иодометрический и ацидометрический тесты обычно выполняются с использованием пенициллина в качестве субстрата, и поэтому они позволяют обнаруживать только ферменты, гидролизующие пенициллин. Была показана эффективность применения одного из хромогенных цефалоспоринов, PADAC (компания Calbiochem-Behring), для обнаружения большинства известных β-лактамаз, за исключением некоторых пенициллиназ, вырабатываемых стафилококками, а также некоторых β-лактамаз, вырабатываемых анаэробными бактериями.[6] Другой хромогенный цефалоспорин, нитроцефин (компания Glaxo Research) оказался эффективным для обнаружения всех известных β-лактамаз, включая пенициллиназы стафилококков.[7-9]

Для многих таксономических групп микроорганизмов, например *Enterobacteriaceae*, тест на β-лактамазу не представляет большой ценности в связи с разнообразием β-лактамаз с различной специфичностью по отношению к субстрату, вырабатываемых микроорганизмами одной группы или даже одного штамма.[10]

У других бактерий, например устойчивых к пенициллину *Neisseria gonorrhoeae*,[11] *Staphylococcus aureus,*[12,13] *Moraxella catarrhalis*[14] и устойчивых к ампициллину *Haemophilus influenzae*, [5,9,15] устойчивыми штаммами вырабатывается только один класс фермента. Тест на β-лактамазу, проводимый с этими микроорганизмами, позволяет прогнозировать устойчивость немедленно после первичного выделения, т. е. на 18 – 24 ч. раньше, чем могут быть получены результаты определения чувствительности по данным роста.

Тогда как распространенность энтерококков, вырабатывающих β-лактамазу, по-видимому, невелика, низкая концентрация культуры может приводить к невозможности обнаружения штаммов в ходе тестирования чувствительности; при этом рекомендуется выполнять обычные скрининговые тесты, используя диски с нитроцефином.[16]

У анаэробных бактерий наблюдается сложное соотношение между выработкой β-лактамазы и устойчивостью к β-лактамным противомикробным препаратам с определенной степенью сходства с *Enterobacteriaceae*. β-лактамазы чаще всего обнаруживаются у видов *Bacteroides*,[17] однако имеются сообщения[18,19] о вырабатывающих лактамазу штаммах *Clostridium butyricum*, *C. perfringens* и *Fusobacterium* sp. В группе *Bacteroides* отмечена выработка разнообразных ферментов с различной специфичностью по отношению к субстрату. β-лактамазы, часто обнаруживаемые у штаммов *Prevotella melaninogenica* и *P. oralis*, обычно являются специфичными по отношению к пенициллинам (пенициллиназы),[20] тогда как β-лактамазы, часто обнаруживаемые в группе *B. fragilis*, представляют собой цефалоспориназы.[21,22] В группе *B. fragilis* отмечен ряд цефалоспориназ, в число которых входят некоторые очень активные ферменты, способные гидролизовать некоторые цефалоспорины, считающиеся устойчивыми к действию β-лактамазы, такие как цефотаксим.[23,24] Отмечены редкие штаммы, гидролизующие с высокой скоростью все известные β-лактамы, включая цефокситин.[24,25]

Несмотря на то, что β-лактамазы, вырабатываемые группой *B. fragilis*, наиболее активны в отношении цефалоспоринов, большинство штаммов устойчиво к пенициллину, карбенициллину и ампициллину по результатам тестов чувствительности по данным роста.[17,26] Этот факт позволяет считать, что группа *B. fragilis* может обладать внутренней устойчивостью к пенициллинам, обусловленной такими факторами, как барьеры проницаемости,[22] или β-лактамаза вырабатывается со скоростью, в достаточной степени превышающей относительно медленную скорость гидролиза фермента под действием

пенициллинов. Свидетельство в пользу вклада β-лактамазы в устойчивость к пенициллинам обнаруживается в сообщениях об использовании сочетания клавулановой кислоты (ингибитора β-лактамазы) с пенициллинами, активность которого в отношении *B. fragilis* во много раз превышает активность пенициллина, используемого в отдельности.[27]

Независимо от причины или причин устойчивости *B. fragilis* к пенициллинам, вероятно, все штаммы должны считаться устойчивыми.[28] Другие грамотрицательные анаэробные штаммы, вероятно, чувствительны к пенициллину при условии отрицательного результата теста на β-лактамазу.[28]

ПРИНЦИПЫ МЕТОДИКИ

Диски **Cefinase** пропитаны хромогенным цефалоспорином — нитроцефином. Это соединение очень быстро меняет окраску с желтой на красную при гидролизе амидной связи β-лактамного кольца под действием β-лактамазы. Когда бактерии вырабатывают этот фермент в значительных количествах, диск, имеющий желтый цвет, становится красным в области размазывания изолята.

Другие пенициллины и цефалоспорины могут использоваться в качестве субстратов для определенных ферментов, однако нитроцефин обладает широким спектром восприимчивости и чувствительности коммерчески доступных β-лактамных препаратов. Его реакции с другими микробными ферментами неизвестны.[29]

Каждый диск используется для тестирования одного штамма бактерий на наличие β-лактамазы.

РЕАГЕНТЫ

Диски **Cefinase**, пропитанные нитроцефином.

Предупреждения и меры предосторожности.

Для диагностического использования *in vitro*.

Эти диски не предназначены для тестирования чувствительности.

При выполнении любых процедур соблюдайте правила асептики и установленные меры биологической безопасности. После использования стерилизуйте в автоклаве подготовленные чашки и другие загрязненные материалы перед утилизацией.

Нитроцефин вызывает мутации в определенных штаммах бактерий (тест Эймса) и может выступать в качестве сенсибилизатора. Следует избегать проглатывания, контакта с кожей и попадания в глаза.

Условия хранения. После получения храните неоткрытую упаковку при температуре от -20 до +8 °C. После использования картридж **Cefinase** следует хранить в каком-либо стеклянном герметичном контейнере с осушителем при температуре от -20 до +8 °C. Выбрасывайте оставшиеся диски **Cefinase** через 60 дней после вскрытия блистерной упаковки. Срок годности, указанный на картридже, относится к дискам в запечатанной блистерной упаковке.

Признаки разложения. Не используйте картридж, если диски имеют оранжевый или красный цвет.

ВЗЯТИЕ И ОБРАБОТКА ОБРАЗЦОВ

Эта методика не предназначена для непосредственного использования с клиническими образцами или другими источниками, содержащими смешанную микробную флору. Испытуемые бактерии должны быть предварительно выделены в виде отдельных колоний путем посева штрихами в соответствующих чашках с питательной средой.

МЕТОДИКА

Поставляемые материалы. Диски **Cefinase**, картридж с 50 дисками.

Необходимые, но не поставляемые материалы. Вспомогательные реагенты, микроорганизмы для контроля качества и лабораторное оборудование по мере необходимости для выполнения методики.

Методика Тестирования.

1. При помощи диспенсера для нанесения одного диска поместите требуемое количество дисков из картриджа в пустую чашку Петри или на предметное стекло микроскопа.
2. Смочите каждый диск одной каплей очищенной воды.
3. Стерильной петлей или аппликатором извлеките несколько хорошо выделенных сходных колоний и размажьте их по поверхности диска.
4. Наблюдайте за изменением окраски диска.
5. Альтернативная методика. При помощи пинцета смочите диск одной каплей очищенной воды и затем проведите диском по колонии микроорганизмов.

Контроль качества. Контрольные эталонные культуры следует тестировать с каждой группой неизвестных микроорганизмов. В качестве тестовых штаммов рекомендуется использовать следующие микроорганизмы.

Тестовый штамм	Предполагаемые результаты
Staphylococcus aureus ATCC 29213	Положительный
Haemophilus influenzae ATCC 10211	Отрицательный

Следуйте требованиям контроля качества в соответствии с применимыми местными законами, законами штата и (или) государственными законами, требованиями аккредитации и методиками контроля качества, принятыми в лаборатории. Пользователи должны сверяться с соответствующими руководствами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (CLSI) и положениями Закона о совершенствовании работы клинических лабораторий (CLIA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При положительной реакции наблюдается изменение окраски с желтой на красную в области нанесения культуры. Примечание. Изменение окраски обычно не проявляется по всей поверхности диска. Отрицательный результат соответствует отсутствию изменения окраски диска.

Для большинства штаммов бактерий положительный результат проявляется в течение 5 мин. Однако для проявления положительной реакции в случае некоторых стафилококков может потребоваться до 1 ч.

Микроорганизм	Результат	Примерное время реакции	Интерпретация
Staphylococcus aureus	Положительный	1 ч.	Устойчив к пенициллину, ампициллину, карбенициллину и тикарцилину. Вероятно чувствителен к цефалотину, метициллину, оксациллину, нафциллину и другим пенициллинам, устойчивым к действию пенициллиназы.*
Haemophilus influenzae	Положительный	1 мин.	Устойчив к ампициллину. Чувствителен к цефалоспоринам.*
Neisseria gonorrhoeae и *Moraxella catarrhalis*	Положительный	1 мин.	Устойчивы к пенициллину.
Enterococcus faecalis	Положительный	5 мин.	Устойчив к пенициллину и ампициллину.
Анаэробные бактерии	Положительный	30 мин.	Возможная идентификация — виды *Bacteroides*. Вероятно устойчивы к пенициллину и могут быть устойчивы к цефалоспоринам, включая цефотаксим и (редко) цефокситин.

* Чувствительность необходимо подтвердить тестом чувствительности с определением роста.
Отрицательные результаты предполагают, но не гарантируют чувствительность.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ

Эффективность данного теста в прогнозировании устойчивости к действию β-лактамных препаратов для микроорганизмов, отличных от *Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* стафилококков и определенных анаэробных бактерий не исследована.

Устойчивость к действию β-лактамных антибиотиков в редких случаях отмечалась для некоторых из указанных выше микроорганизмов без выработки β-лактамаз.[30,31] В этих случаях предполагаются другие механизмы устойчивости, например барьеры проницаемости. Поэтому тест на β-лактамазу следует использовать в качестве быстрого дополнительного теста, а не в качестве замены стандартного теста чувствительности.

Для некоторых штаммов стафилококков,[13] в частности *S. epidermidis*, описана индуцируемая β-лактамаза, которая может приводить к ложноотрицательным результатам реакции на β-лактамазу для штамма, устойчивого к пенициллину или ампициллину.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В сравнительном исследовании четырех методов обнаружения активности β-лактамазы у анаэробных бактерий были получены следующие результаты в отношении согласованности с данными «стандартного» теста с использованием фильтровальной бумаги, пропитанной нитроцефином: **Cefinase**: **100 %**; пиридин-2-азо-п-диметиланилин цефалоспорин: **96 %**; диск для определения пенициллиназы с индикатором pH бромкрезоловым пурпурным: **72 %**; иодометрическая методика на предметных стеклах: **78 %**.[32]

НАЛИЧИЕ

№ по каталогу	Описание
231650	**BD BBL Cefinase**, 50

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

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-netative 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. Rodriquez, 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.

Служба технической поддержки BD Diagnostics: обращайтесь к местному представителю компании BD или на сайт www.bd.com/ds.

Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbricante / Атқарушы / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник

Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanma tarihi / Використати до\line
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)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-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)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-MM (MM = slutten 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 mesiaca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
РРРР-ММ-ДД / РРРР-ММ (ММ = кінець місяця)

REF

Catalog number / Каталожен номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог нөмірі / Katalogo numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом

EC REP

Authorized Representative in the European Community / Оторизиран 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 / Įgaliotasis 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

IVD

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 жүргізетін медициналық диагностика аспабы / *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* / Medicínska pomôcka na diagnostiku *in vitro* / Medicinski uređaj za *in vitro* dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik / İn Vitro Diyagnostik Tıbbi Cihaz / Медичний пристрій для діагностики *in vitro*

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 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури

LOT

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 / 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

Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието 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 / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / 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 malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <n>

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 / 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

Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно

SN

Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Serienummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / Nº de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / Serijos numeris / Sērijas numurs / Serie nummer / Numer seryjny /Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії

For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réservé à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде»,диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai /Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro

For US: "For Investigational Use Only"

Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Límite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шеті / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža /Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrense / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура

CONTROL

Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / Kontrolė / Kontrole / Controle / Controlo / Контроль / kontroll / Контроль

CONTROL +

Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitív kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / Teigiama kontrolė / Pozitīvā kontrole / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controlo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль

CONTROL –

Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / Neigiama kontrolė / Negatīvā kontrole / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controlo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль

STERILE EO

Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилізації: етиленоксидом

STERILE R

Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилізації: опроміненням

Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiailag veszélyes / Rischio biologico / Биологиялық тәуекелдер / Biologinis pavojus / Bioloģiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Біологічна небезпека

Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateču dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dėmesio, žiūrėkite pridedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію

Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Límite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шеті / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Övre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура

Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / Laikykite sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи

Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору

Peel / Обелете / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ұстіңгі қабатын алып таста / Plēšti čia / Atlīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeşte / Отклеить / Odtrhnite / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти

Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Тесік тесу / Perforacija / Perforācija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорація

Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Ерер пакет бұзылған болса, пайдаланба / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívajte, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки

Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přílišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávajte mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isıdan uzak tutun / Берегти від дії тепла

Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Кесіңіз / Kirpti / Nogriezt / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати

Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору

µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/аналіз

Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svjetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriți de lumină / Хранить в темноте / Uchovávajte mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла

Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrži hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Ґазтектес сутеги пайда болды / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobađa se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція з виділенням водню

Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Ідентифікатор пацієнта

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

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

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

Nitrocefin is a product of Glaxo Research; distributed exclusively by BD Diagnostics.
ATCC is a trademark of American Type Culture Collection.
BD, BD Logo, and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2015 BD.