

EU CAUTION: For Professional Use Only.

INDICATION FOR USE

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) is intended for use in assisted reproductive procedures which involve the manipulation of human gametes or embryos. Specifically, MHM-C is indicated for use as an oocyte retrieval medium during ovarian follicle aspiration procedures (not for flushing ovarian follicles), washing sperm prior to IVF and ICSI fertilization procedures, and for transport of the embryo to the uterus during embryo transfer procedures.

DEVICE DESCRIPTION

MHM-C is dual buffered solution (HEPES and MOPS). MHM contains Human Serum Albumin (HSA) for a final total protein concentration of 5 mg/mL and the antibiotic Gentamicin Sulfate (9.5 µg/mL).

COMPOSITION:

Salts & Ions	Energy Substrates
Potassium Phosphate	Sodium Lactate
Sodium Chloride	Sodium Pyruvate
Potassium Chloride	Glucose
Calcium Chloride	Protein Source
Magnesium Sulfate	Human Serum Albumin
Amino Acids	Antibiotic
Glycine	Gentamicin Sulfate
Taurine	pH Indicator
Buffer	Phenol Red
HEPES	Water
Sodium Bicarbonate	WFI Quality
MOPS	

QUALITY ASSURANCE

MHM-C is a handling medium which is membrane filtered and aseptically processed according to manufacturing procedures which have been validated to meet a sterility assurance level (SAL) of 10⁻³.

Each lot of MHM-C is tested for:

- Endotoxin by Limulus Amebocyte Lysate (LAL) methodology (≤ 1.00 EU/mL)
- Biocompatibility by Mouse Embryo Assay (one-cell at ≥80% expanded blastocyst 96h).
- Sterility by the current USP Sterility Test <71>
- Human Sperm Survival Assay (HSSA) (≥70% motility at 24h).

All results are reported on a lot specific Certificate of Analysis which is available upon request.

BUFFER SYSTEM

MHM-C uses a buffering system composed of a HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid), MOPS (3 Morpholinopropane-1-sulfonic acid) and Sodium Bicarbonate combination. This buffering system provides pH maintenance over the physiological range (7.2 to 7.4) and does not require the use of a CO₂ incubator.

PROTEIN SUPPLEMENTATION

MHM-C contains 5 mg/mL HSA. No protein supplementation is required prior to use.

DIRECTIONS FOR USE

The following are general procedures for the indications of use for the MHM-C.

Sperm Washing:

The general procedure for washing sperm from its surrounding seminal fluid includes:

1. Bring medium to room temperature or 37°C.
2. Allow the semen to liquefy at room temperature for 20 to 30 minutes.
3. Using aseptic techniques, transfer the liquefied semen into a sterile 10 mL conical centrifuge tube and add 2 to 3 volumes of room temperature MHM-C (for example, a 2 mL semen sample requires 4 to 6 mL of medium). Should the volume of the sperm medium mixture be greater than 5 mL, divide into two sterile conical

centrifuge tubes, minimizing the volume per tube to 4 – 6 mL, the recovery of sperm will be maximized. Samples having high viscosity may require a further processing to ensure total sperm recovery. (See the Special Processing Considerations section).

4. Centrifuge the tubes at ambient temperature for 10 minutes using a g-force of 200 - 300 x g.
5. Using a sterile pipette, remove and discard the supernatant above the "sperm pellet" by aspiration. The sperm should then be resuspended by gently flicking the tube externally with the index finger. (Note: Do not use a vortex mixer for this step). Resuspend the sperm in 1 to 2 mL of fresh medium, recap and gently mix by inversion. Samples which were fractionated for the first centrifugation step should now be recombined into one tube.
6. Recentrifuge as in Step 4.
7. Using a sterile pipette, remove and discard the supernatant and resuspend the sperm pellet gently by manual agitation. Add fresh medium to a final volume of 0.5 mL. The sperm are ready for assisted reproductive procedures. (Note: The total volume of the nongravid uterus is 15 - 56 mL).

SPECIAL PROCESSING CONSIDERATIONS
Processing the highly viscous semen sample:

Some samples are naturally highly viscous even after liquefaction. These samples have the consistency of heavy syrup and may be among the most difficult to process.

1. After the medium is added to an ejaculate, aspirate and expel the mixture gently using an 18 gauge needle and syringe. This will "shear" some of the viscous mucus.
2. Limit the amount of medium-sperm mixture from Step 3 to 5 mL per centrifuge tube for the first centrifugation step.
3. If after preprocessing the sample with the needle and syringe (Step 1), the sperm do not "pellet" in a normal manner (the sperm will appear as a "cloudy fiber" attached to the bottom of the centrifuge tube), carefully aspirate as much of the supernatant as possible without disrupting the "cloudy sperm fiber" using a sterile needle and syringe. This can be done by keeping the beveled edge of the needle firmly against the wall of the centrifuge tube and slowly start aspiration from the top of the tube downward. When as much of the supernatant as possible has been removed, add 2 or 3 mL of fresh medium. Repeat the process of drawing the mixture through the 18 gauge needle and syringe. Recentrifuge the mixture. The sperm should pellet normally after the second processing.
4. On subsequent sample collections, the patient should be requested to produce a split ejaculate which will minimize the viscosity in the sperm rich portion of the sample.

Oocyte Retrieval (not for flushing ovarian follicles):

MHM-C may be supplemented with quality tested pharmaceutical grade heparin (2.5 – 10 units/mL) to reduce clotting of the follicular aspirates containing blood.

1. Bring MHM-C to room temperature or 37°C.
2. The collected follicle aspirates should be transferred into an empty sterile dish.
3. Identify the oocytes and remove them from follicular fluid and possible blood contamination using sterile pipettes pre-rinsed with MHM-C.
4. Rinse the oocytes in pre-warmed MHM-C.
5. Place oocytes into an equilibrated culture medium for further handling.

Embryo Transfer:

Transfer of embryos from culture medium on day 3 or day 5:

1. On day 3 or day 5 following assessment of embryos for development, bring MHM-C to room temperature or 37°C.

2. Set up one sterile wash dish containing pre-warmed MHM-C for each set of embryos.
3. Place 1.0 mL of the pre-warmed MHM-C into the well of a sterile 1-well dish.
4. Place the wash dish onto a heated stage.
5. Wash the embryos in the wash dish by picking up the embryos 2 - 3 times and moving them around in minimal volume of the pre-warmed MHM-C within the well.
6. After washing the embryos are ready for transfer into the patient.

STORAGE INSTRUCTIONS AND STABILITY

Store the unopened bottles refrigerated at 2° to 8°C. Do not freeze or expose to temperatures greater than 39°C. Duration following bottle opening: 100 mL & 500 mL bottles- product should be used within five (5) weeks of opening when stored under the recommended conditions of 2° to 8°C. 12 mL bottle- product should be used within one (1) week of opening when stored under the recommended conditions of 2° to 8°C.

PRECAUTIONS AND WARNINGS

This device is intended to be used by staff trained in assisted reproductive procedures. These procedures include the intended application for which this device is intended. This device is not for use in ovarian follicles flushing procedure. This medium is not for use in oocyte flushing procedures. The user facility of this device is responsible for maintaining traceability of the product and must comply with national regulations regarding traceability, where applicable.

Do not use any bottle of medium which shows evidence of particulate matter or cloudiness.

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) should be tightly capped when used in a CO₂ incubator to avoid pH levels of 7.0 or less.

To avoid problems with contamination, handle using aseptic techniques and once removed from the bottle discard any excess medium that remains after the procedure is completed.

EU: Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applied to unknown or emerging viruses and other pathogens. There are no reports of proven virus transmissions with albumin manufactured to European Pharmacopoeia specifications by established processes. It is strongly recommended that every time MHM-C are administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of product.

US: MHM-C contains Human Serum Albumin (HSA). Human source material used in the manufacture of this product has been tested by FDA-licensed kits and found to be non-reactive to the antibodies to Hepatitis C (HCV), and antibodies to Human Immunodeficiency Virus (HIV). However, no test method offers complete assurance that products derived from human sources are noninfectious. Handle all human source material as if it were capable of transmitting infection, using universal precautions. Donors of the source material have also been screened for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD).

CONTRAINDICATION

Product contains Gentamicin Sulfate. Appropriate precautions should be taken to ensure that the patient is not sensitized to this antibiotic.



Multipurpose Handling Medium-Complete (MHM-C)
with Gentamicin and HSA

Catalog No. 90166 100 mL, 500 mL, 12 × 12 mL

For assisted reproductive procedures.

Für assistierte Reproduktionsverfahren.

Per tecniche di riproduzione assistita.

Para utilización en técnicas de reproducción asistida.

Pour les techniques de procréation médicalement assistée.

Para técnicas de reprodução assistida.

Για διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Pro postupy asistované reprodukce.

Til assisteret reproduktionsbehandling.

Avusteisin lisääntymisenetelmin.

Ar palīgīdzekļiem veicamām reprodūktīvām procedūram.

Voor geassisteerde voortplantingsprocedures.

Do procedur wspomaganeogo rozrodu.

Pentru proceduri de reproducere asistată.

För procedurer för assisterad befruktning.

Abistatud viljastamisprotseduurideks.

Assisztált reprodukciós eljárásokhoz.

Skirta pagalbinio apvaisinimo procedūroms.

Yardımcı üreme işlemleri içindir.

Na postupy asistovanej reprodukcie.

За процедури за асистирана репродукција.

Za postupke potpomognute oplodnje.

Għal proceduri ta' riproduzzjoni assistita.

Za postupke asistirane reprodukcije.

Glossary of Symbols*:

Catalog Number

Lot Number

Sterilized using aseptic processing techniques (filtration)

Expiration: Year - Month - Day

Caution, consult accompanying documents

Consult instructions for use

Storage Temperature 2-8°C

Do not resterilize

Do not use if package is damaged

Manufacturer:

U.S. Caution: Federal law restricts this device to sale by or on the order of a licensed healthcare practitioner.

CE Mark

Emergo Europe - Prinsessegracht 20 2514 AP The Hague The Netherlands

*Symbol Reference - EN ISO 15223-1, Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labeling.

DEUTSCH

EU-VORSICHTSHINWEIS: Nur für den professionellen Einsatz.

INDIKATIONEN

Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) ist für den Einsatz bei assistierten Reproduktionsverfahren vorgesehen, die die Manipulation von Humangameten oder Embryonen umfassen. Insbesondere ist MHM-C zur Verwendung als Oozytenentnahmemedium bei Ovarialfollikel aspirationsverfahren (nicht zum Spülen von Ovarialfollikeln), zum Waschen von Spermia vor IVF- und ICSI-Fertilisationsverfahren und zum Transfer des Embryos in den Uterus bei Embryotransferverfahren indiziert.

PRODUKTBESCHREIBUNG

MHM-C ist eine doppelt gepufferte Lösung (HEPES und MOPS). MHM enthält Humanalbumin (HSA) für eine endgültige Gesamtproteinkonzentration von 5 mg/ml und das Antibiotikum Gentamicinsulfat (9,5 µg/ml).

ZUSAMMENSETZUNG:

<u>Salze und Ionen</u>	<u>Energiesubstrate</u>
Kaliumphosphat	Natriumlactat
Natriumchlorid	Natriumpyrovat
Kaliumchlorid	Glukose
Calciumchlorid	<u>Proteinquelle</u>
Magnesiumsulfat	Humanalbumin
<u>Aminosäuren</u>	<u>Antibiotikum</u>
Glycin	Gentamicinsulfat
Taurin	<u>pH-Indikator</u>
<u>Puffer</u>	Phenolrot
HEPES	<u>Wasser</u>
Natriumbicarbonat	Wasser für
MOPS	Injektionszwecke (WFI)

QUALITÄTSSICHERUNG

MHM-C ist ein membranfiltriertes Arbeitsmedium, dessen aseptische Verarbeitung in Übereinstimmung mit Fertigungsverfahren erfolgt, die nachweislich einen Sterilitätssicherheitswert (SAL) von 10^{-3} aufweisen.

Jede MHM-C-Charge wird auf Folgendes geprüft:

- Endotoxine durch Limulus-Amoebocyten-Lysat-Nachweis (LAL-Methode) ($\leq 1,00$ EU/ml)
- Biokompatibilität durch Mausembryo-Assay (einzellig bei ≥ 80 % expandierter Blastozysten nach 96 h)
- Sterilität durch aktuellen USP-Sterilitätstest $<71>$
- Humanspermien-Überlebensassay (HSSA) (≥ 70 % Motilität nach 24 h)

Alle Ergebnisse sind einer chargenspezifischen Analysebescheinigung zu entnehmen, die auf Anfrage erhältlich ist.

PUFFERSYSTEM

MHM-C verwendet ein Puffersystem, das sich aus einer Kombination aus HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure), MOPS (3-Morpholinopropan-1-sulfonsäure) und Natriumhydrogencarbonat zusammensetzt. Dieses Puffersystem bietet eine Aufrechterhaltung des pH-Werts im physiologischen Bereich (7,2 bis 7,4) und erfordert keinen CO_2 -Inkubator.

PROTEINERGÄNZUNG

MHM-C enthält 5 mg/ml HSA. Vor der Verwendung ist keine Proteinergänzung erforderlich.

GEBRAUCHSANWEISUNG

Im Folgenden sind allgemeine Verfahren für die Indikationen von MHM-C aufgeführt.

Spermawäsche:

Im Allgemeinen wird zum Auswaschen von Spermia aus der umgebenden Samenflüssigkeit wie folgt vorgefahren:

1. Das Medium auf Raumtemperatur oder 37 °C bringen.
2. Den Samen 20 bis 30 Minuten lang bei Raumtemperatur verflüssigen lassen.
3. Den verflüssigten Samen mit aseptischen Techniken in ein steriles, konisches 10-ml-Zentrifugenröhrchen überführen und das 2- bis 3-fache Volumen an

MHM-C (Raumtemperatur) zugeben (Beispiel: für eine 2-ml-Samenprobe werden 4 bis 6 ml Medium benötigt). Sollte die Mischung aus Spermia und Medium ein Volumen von mehr als 5 ml ergeben, ist sie auf zwei sterile konische Zentrifugenröhrchen zu verteilen, sodass das Volumen pro Röhrchen auf 4–6 ml reduziert wird, um die Spermagewinnung zu maximieren. Proben mit hoher Viskosität erfordern möglicherweise eine weitere Aufbereitung, um eine vollständige Spermagewinnung sicherzustellen. (Siehe Abschnitt der Spezialhinweise zur Aufbereitung).

4. Die Röhrchen bei Umgebungstemperatur 10 Minuten lang mit einer Gravitationskraft von 200–300 × g zentrifugieren.
5. Den Überstand über dem „Spermia-Pellet“ mit einer sterilen Pipette durch Aspiration entfernen und entsorgen. Das Spermia dann behutsam resuspendieren, dazu mit dem Zeigefinger gegen das Röhrchen schnippen. (Hinweis: Für diesen Schritt keinen Vortexmischer verwenden). Das Spermia in 1 bis 2 ml frischem Medium resuspendieren, die Röhrchenkappe wiederaufsetzen und behutsam durch Umdrehen mischen. Proben, die für den ersten Zentrifugierschritt fraktioniert wurden, jetzt wieder in einem Röhrchen kombinieren.
6. Wie in Schritt 4 erneut zentrifugieren.
7. Den Überstand mit einer sterilen Pipette entfernen und werfen; das Spermia-Pellet durch manuelles Schütteln behutsam resuspendieren. Frisches Medium bis zu einem Endvolumen von 0,5 ml zugeben. Das Spermia ist jetzt für assistierte Reproduktionsverfahren einsatzbereit. (Hinweis: Das Gesamtvolumen der ungeschwängerten Gebärmutter beträgt zwischen 15 und 56 ml).

SPEZIALHINWEISE ZUR AUFBEREITUNG

Aufbereitung einer hochviskosen Samenprobe:

Manche Proben weisen selbst nach der Verflüssigung noch eine hohe natürliche Viskosität auf. Diese Proben haben die Konsistenz eines zähflüssigen Sirups und ihre Aufbereitung kann sich als äußerst schwierig erweisen.

1. Nach Zugabe des Mediums zu einem Ejakulat die Mischung mit einer 18-G-Nadel und Spritze aspirieren und behutsam ausstoßen. Dabei wird ein Teil des viskosen Schleims „abgeschoren“.
2. Das Volumen der Medium-Spermia-Mischung in Schritt 3 der ersten Zentrifugation auf 5 ml pro Zentrifugenröhrchen beschränken.
3. Bildet sich nach der Vorbereitung der Probe mit Nadel und Spritze (Schritt 1) kein normales Spermia-Pellet (das Spermia hängt stattdessen als „getrübe Faser“ am Boden des Zentrifugenröhrchens), mit einer sterilen Nadel und Spritze möglichst viel Überstand aspirieren, ohne dabei die „getrübe Spermiafaser“ zu beeinträchtigen. Dazu die angeschrägte Kante der Nadel fest an die Wand des Zentrifugenröhrchens halten und dabei langsam von der Oberseite des Röhrchens nach unten aspirieren. Nach Entfernung von möglichst viel Überstand 2 oder 3 ml frisches Medium zugeben. Den Vorgang wiederholen und die Mischung durch die 18-G-Nadel und Spritze ziehen. Die Mischung erneut zentrifugieren. Das Spermia sollte nach der zweiten Aufbereitung ein normales Pellet bilden.
4. Bei nachfolgenden Probenahmen den Patienten bitten, ein geteiltes Ejakulat zu produzieren, was die Viskosität im spermareichen Teil der Probe minimieren wird.

Oozytenentnahme (nicht zum Spülen von Ovarialfollikeln):

MHM-C kann mit qualitätsgeprüftem Heparin in pharmazeutischer Qualität (2,5–10 Einheiten/ml) ergänzt werden, um die Gerinnung der Follikelaspirate, die Blut enthalten, zu reduzieren.

1. Das MHM-C auf Raumtemperatur oder 37 °C bringen.
2. Die gesammelten Follikelaspirate in eine leere sterile Schale übertragen.

3. Die Oozyten identifizieren und aus der Follikelflüssigkeit entfernen. Mögliche Blutkontamination mit einer sterilen zuvor mit MHM-C gespülten Pipette entfernen.
4. Die Oozyten in vorgewärmtem MHM-C spülen.
5. Die Oozyten zur Weiterverarbeitung in ein äquilibriertes Kulturmedium geben.

Embryonentransfer:

Übertragung von Embryonen aus Kulturmedium an Tag 3 oder Tag 5:

1. An Tag 3 oder 5 nach der Beurteilung der Entwicklung der Embryos das MHM-C auf Raumtemperatur oder 37 °C bringen.
2. Für jeden Satz von Embryonen eine sterile Waschschaale mit vorgewärmtem MHM-C bereitstellen.
3. 1,0 ml des vorgewärmten MHM-C in das Well einer sterilen 1-Well-Schale geben.
4. Die Waschschaale auf eine Heizplatte stellen.
5. Die Embryonen in der Waschschaale waschen, dazu die Embryos 2–3-mal aufnehmen und in einem minimalen Volumen des vorgewärmten MHM-C im Well herum bewegen.
6. Nach dem Waschen sind die Embryonen für den Transfer in den Patienten bereit.

LAGERUNGSANWEISUNGEN UND STABILITÄT

Die ungeöffneten Flaschen bei 2 °C bis 8 °C gekühlt lagern. Nicht einfrieren oder Temperaturen über 39 °C aussetzen.

Halbbarkeit nach Öffnen der Flasche:

100-ml- und 500-ml-Flaschen – Nach dem Öffnen ist das Produkt bei Lagerung unter den empfohlenen Bedingungen (2 bis 8 °C) innerhalb von fünf (5) Wochen zu verwenden. 12-ml-Flaschen – Nach dem Öffnen ist das Produkt bei Lagerung unter den empfohlenen Bedingungen (2 bis 8 °C) innerhalb von einer (1) Woche zu verwenden.

VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE

Dieses Produkt ist für den Gebrauch durch Personal vorgesehen, das in assistierten Reproduktionsverfahren geschult ist. Zu diesen Verfahren zählt der Anwendungsbereich, für den dieses Produkt vorgesehen ist. Dieses Produkt ist nicht zum Spülen von Ovarialfollikeln geeignet. Dieses Medium ist nicht zur Verwendung bei Oozyten-spülverfahren geeignet.

Die Einrichtung des Anwenders ist für die Rückverfolgbarkeit des Produkts verantwortlich und muss alle einschlägigen geltenden Bestimmungen zur Rückverfolgbarkeit einhalten. Flaschen mit Medium, das sichtbare Partikel enthält oder getrübt ist, nicht verwenden.

Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) in einem CO_2 -Inkubator erwärmt, ist es fest mit einer Kappe zu verschließen, um pH-Werte von 7,0 oder weniger zu vermeiden.

Um Kontaminationsprobleme zu vermeiden, stets mit aseptischen Techniken handhaben und überschüssiges Medium, das nach Abschluss des Verfahrens aus der Flasche entfernt wurde, entsorgen.

EU: Zu den Standardmaßnahmen zur Prävention von Infektionen infolge der Verwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, gehören die Auswahl der Spender, die Untersuchung der einzelnen Blutspenden und der Plasmapools hinsichtlich spezifischer Infektionsmarker und die Durchführung wirksamer Schritte während der Herstellung zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Dessen ungeachtet kann die Möglichkeit der Übertragung infektiöser Erreger bei Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt sind, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für unbekannt oder neu auftretende Viren und sonstige Pathogene. Es liegen keine Berichte über bestätigte Virusübertragungen mit Albumin vor, das nach den Spezifikationen des

Europäischen Arzneibuchs mit etablierten Verfahren hergestellt wurde. Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von MHM-C an einen Patienten der Name und die Chargenbezeichnung des Produkts protokolliert werden, damit nachverfolgbar ist, welche Produktcharge bei welchem Patienten angewendet wurde.

USA: MHM-C enthält Humanalbumin (HSA). Für die Herstellung dieses Produkts verwendetes Material menschlichen Ursprungs wurde mit von der FDA zugelassenen Testkits geprüft und erwies sich als nicht reaktiv im Hinblick auf Antikörper gegen Hepatitis C (HCV) und Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV). Kein Testverfahren kann jedoch mit vollständiger Sicherheit ausschließen, dass Produkte menschlichen Ursprungs infektiös sind. Alle Materialien menschlichen Ursprungs sind unter Einhaltung der universellen Vorsichtsmaßnahmen so zu handhaben, als ob sie eine Infektion übertragen könnten. Spender der Ausgangsmaterialien wurden auch auf Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) überprüft.

KONTRAINDIKATIONEN

Das Produkt enthält Gentamicinsulfat. Es ist anhand angemessener Vorsichtsmaßnahmen sicherzustellen, dass der Patient keine Sensitivität gegenüber diesem Antibiotikum aufweist.

ITALIANO

AVVERTENZA PER L'UE: solo per uso professionale.

INDICAZIONI PER L'USO

Il terreno Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) è indicato per l'uso nelle tecniche di riproduzione assistita che prevedono la manipolazione di gameti e di embrioni umani. In modo specifico, MHM-C è previsto per l'uso come terreno per gli ovociti durante le procedure di aspirazione dei follicoli ovarici (non è previsto per il lavaggio degli ovociti dai follicoli stessi), per il lavaggio dello sperma prima delle procedure di fecondazione FIV convenzionale e FIV con ICSI (iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi) e per il trasporto dell'embrione all'utero durante le procedure di trasferimento degli embrioni.

DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

MHM-C è una soluzione contenente due tamponi (HEPES e MOPS). Contiene albumina sierica umana (HSA) per una concentrazione proteica totale finale di 5 mg/ml e l'antibiotico gentamicina solfato (9,5 µg/ml).

COMPOSIZIONE

<u>Sali e ioni</u>	<u>Substrati energetici</u>
Fosfato di potassio	Lattato di sodio
Cloruro di sodio	Piruvato di sodio
Cloruro di potassio	Glucosio
Cloruro di calcio	<u>Fonte di proteine</u>
Solfato di magnesio	Albumina sierica umana
<u>Aminoacidi</u>	<u>Antibiotico</u>
Glicina	Gentamicina solfato
Taurina	
<u>Tampone</u>	<u>Indicatore di pH</u>
HEPES	Rosso fenolo
Bicarbonato di sodio	<u>Acqua</u>
MOPS	Qualità WFI (Acqua per iniezioni)

GARANZIA DI QUALITÀ

MHM-C è un terreno di trattamento filtrato su membrana e preparato in condizioni di sterilità mediante processi di produzione convalidati in grado di fornire un livello di garanzia della sterilità (SAL) di 10⁻³.

Ciascun lotto di MHM-C è stato sottoposto a test specifici diretti a valutare:

- la presenza di endotossine, mediante saggio del lisato di amebociti di *Limulus* (LAL) (<1,00 EU/ml);
- la biocompatibilità, mediante saggio su embrioni di topo (embrioni unicellulari con >80% di blastocisti espansive a 96 ore);
- la sterilità mediante l'attuale test di sterilità USP <71>;
- la sopravvivenza degli spermatozoi umani, mediante test di sopravvivenza spermatica (>70% della motilità originale a 24 ore).

Tutti i risultati sono riportati in un Certificato di analisi specifico per ogni lotto, disponibile su richiesta.

SISTEMA TAMPONE

Il terreno MHM-C utilizza un sistema tampone, costituito da una combinazione di HEPES (acido N-2-idrossietil-piperazinil-N'-2-etansolfonico), MOPS (acido 3 morfolinopropano-1-solfonico) e bicarbonato di sodio, che consente il mantenimento del pH sul range fisiologico (7,2-7,4) e non richiede l'uso di un incubatore a CO₂.

INTEGRAZIONE PROTEICA

Il terreno MHM-C contiene 5 mg/ml di HSA. Non è richiesta alcuna integrazione proteica prima dell'uso.

ISTRUZIONI PER L'USO

Le seguenti sono procedure generali basate sulle indicazioni per l'uso del terreno MHM-C.

Lavaggio dello sperma

La procedura generale per il lavaggio dello sperma dal fluido seminale circostante è la seguente.

- Portare il terreno a temperatura ambiente oppure a 37 °C.
- Lasciar liquefare il liquido seminale a temperatura ambiente per 20-30 minuti.
- Trasferire con tecnica asettica il liquido seminale liquefatto in una provetta conica sterile per centrifuga da 10 ml e aggiungere 2-3 volumi di terreno MHM-C a temperatura ambiente (per esempio, un campione

di 2 ml di liquido seminale richiederà 4-6 ml di terreno). Per ottenere il massimo recupero dello sperma, se il volume della miscela di terreno e liquido seminale supera i 5 ml, suddividerla in due provette coniche sterili per centrifuga, riducendo il volume di ciascuna provetta a 4-6 ml. I campioni con notevole viscosità potranno richiedere un ulteriore trattamento per garantire il recupero completo dello sperma (vedere la sezione Osservazioni su trattamenti speciali).

- Centrifugare le provette a temperatura ambiente per 10 minuti a 200-300 × g.
- Eliminare e smaltire, aspirandolo con una pipetta sterile, il surnatante presente sopra il pellet di sperma. Risospendere lo sperma picchiettando delicatamente con l'indice sulla parete esterna della provetta. (Nota: non usare un miscelatore Vortex per questa operazione.) Risospendere lo sperma in 1-2 ml di terreno fresco, tappare di nuovo e miscelare delicatamente capovolgendo la provetta. I campioni frazionati per la prima centrifugazione devono ora essere ricombinati in un'unica provetta.
- Ricentrifugare come al punto 4.
- Eliminare e smaltire il surnatante utilizzando una pipetta sterile, poi risospendere il pellet di sperma agitando manualmente e delicatamente la provetta. Aggiungere terreno fresco a un volume finale di 0,5 ml. Lo sperma è pronto per le tecniche di riproduzione assistita. (Nota: il volume totale dell'utero non gravido è di 15-56 ml).

OSSERVAZIONI SU TRATTAMENTI SPECIALI Trattamento di campioni di sperma con notevole viscosità

Alcuni campioni sono molto viscosi anche dopo la liquefazione. Questi campioni hanno la consistenza di uno sciroppo denso e possono essere tra i più difficili da trattare.

- Dopo che il terreno è stato aggiunto allo sperma, aspirare ed espellere la miscela delicatamente usando una siringa con un ago calibro 18. Questo riduce in una certa misura il muco viscoso.
- Per la prima centrifugazione, limitare la miscela di terreno e sperma indicata al punto 3 a 5 ml per ciascuna provetta.
- Se dopo il pretrattamento del campione con siringa e ago (punto 1) lo sperma non forma il pellet in modo normale (lo sperma apparirà come una "fibra torbida" sul fondo della provetta), aspirare con cura usando una siringa con ago sterile quanto più surnatante possibile senza disgregare la fibra torbida di sperma. Questa operazione può essere eseguita mantenendo la punta smussata dell'ago saldamente contro la parete della provetta e cominciando ad aspirare lentamente dall'alto della provetta verso il basso. Dopo aver rimosso quanto più surnatante possibile, aggiungere 2 o 3 ml di terreno fresco. Ripetere l'operazione di aspirazione della miscela con la siringa e l'ago calibro 18. Ricentrifugare la miscela. Lo sperma deve formare il pellet normalmente dopo il secondo trattamento.
- Durante le raccolte successive di campione, al paziente deve essere chiesto di produrre separatamente le prime frazioni di liquido seminale eiaculato ("split-ejaculate") allo scopo di ridurre al minimo la viscosità della porzione del campione ricco di sperma.

Prelievo degli ovociti (non per il lavaggio dei follicoli ovarici)

Il terreno MHM-C può essere integrato con eparina di classe farmaceutica sottoposta a test di qualità (2,5-10 unità/ml) per ridurre la formazione di coaguli negli aspirati follicolari contenenti sangue.

- Portare il terreno MHM-C a temperatura ambiente oppure a 37 °C.
- Gli aspirati follicolari prelevati devono essere trasferiti in una piastra sterile vuota.
- Identificare gli ovociti ed estrarli dal fluido follicolare per separarli dalla possibile contaminazione ematica usando pipette sterili pre-sciacquate con MHM-C.
- Risciacquare gli ovociti in MHM-C pre-riscaldato.
- Porre gli ovociti nel terreno di coltura pre-equilibrato in previsione dell'ulteriore trattamento.

Trasferimento dell'embrione

Trasferire gli embrioni dal terreno di coltura al terzo o al quinto giorno dello sviluppo.

- Il terzo o il quinto giorno, dopo la valutazione dello sviluppo degli embrioni, portare il terreno MHM-C a temperatura ambiente o a 37 °C.
- Per ciascun set di embrioni, preparare una piastra di lavaggio sterile contenente MHM-C pre-riscaldato.
- Dosare 1,0 ml di MHM-C pre-riscaldato nel pozzetto di una piastra sterile a 1 pozzetto.
- Collocare la piastra su una superficie riscaldata.
- Lavare gli embrioni nella piastra di lavaggio prelevandoli 2-3 volte e muovendoli all'interno di un volume minimo di MHM-C pre-riscaldato all'interno del pozzetto.
- Dopo il lavaggio, gli embrioni sono pronti per il trasferimento nella paziente.

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare i flaconi integri in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Non congelare o esporre a temperature superiori a 39 °C.

Durata dopo l'apertura del flacone:

I flaconi da 100 ml e 500 ml devono essere utilizzati entro cinque (5) settimane dall'apertura purché la conservazione avvenga alle condizioni consigliate di 2-8 °C.

I flaconi da 12 ml devono essere utilizzati entro una (1) settimana dall'apertura purché la conservazione avvenga alle condizioni consigliate di 2-8 °C.

PRECAUZIONI E AVVERTENZE

Questo prodotto deve essere utilizzato da personale qualificato nelle tecniche di riproduzione assistita. Tali procedure comprendono l'applicazione per la quale è previsto l'uso del dispositivo. Questo prodotto non è previsto per l'uso nelle procedure di lavaggio dei follicoli ovarici. Il presente terreno non è previsto per l'uso nel corso delle procedure di prelievo degli ovociti mediante lavaggio dei follicoli ovarici.

La struttura che utilizza questo dispositivo ha la responsabilità di mantenere la tracciabilità del prodotto ed è tenuta a rispettare la normativa nazionale in materia di tracciabilità, ove pertinente.

Non usare flaconi di terreno che presentino particolato o torbidità.

Il terreno Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) deve rimanere ben tappato se utilizzato in un incubatore a CO₂ per evitare livelli di pH di 7,0 o inferiori.

Per evitare problemi di contaminazione, maneggiare usando tecniche in asepsi e, al completamento della procedura, eliminare tutto il terreno in eccesso estratto dal flacone.

UE: le misure standard per la prevenzione delle infezioni derivanti dall'utilizzo di medicinali preparati con sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per il rilevamento di specifici marcatori di infezione, e l'inclusione di fasi della produzione efficaci ai fini dell'inattivazione e della rimozione dei virus. Nonostante ciò, quando si somministra un prodotto medicinale preparato da plasma o sangue umano, non è possibile escludere in modo assoluto la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus e altri patogeni sconosciuti o emergenti. Non sono state segnalate trasmissioni di virus derivante dall'utilizzo di albumina prodotta mediante processi comprovati secondo le specifiche della Farmacopea europea. Si consiglia vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del terreno MHM-C somministrato a una paziente al fine di mantenere l'associazione tra la paziente e il lotto del prodotto.

USA: il terreno MHM-C contiene albumina sierica umana (HSA). Il materiale di origine umana usato per realizzare questo prodotto è stato sottoposto a test con kit autorizzati dalla FDA ed è risultato non reattivo agli anticorpi del virus dell'epatite C (HCV) e del virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Tuttavia, nessun metodo di analisi può offrire la certezza assoluta che i prodotti derivati da materiale umano non siano infettivi. Trattare tutti i materiali di origine umana come potenzialmente in grado di trasmettere infezioni, adottando precauzioni universali. I donatori di materiale di origine umana sono stati sottoposti anche allo screening per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

CONTROINDICAZIONI

Il prodotto contiene gentamicina solfato. Adottare le opportune precauzioni per assicurarsi che la paziente non presenti sensibilità a questo antibiotico.

ESPAÑOL

ADVERTENCIA PARA LA UE: solo para uso profesional.

INDICACIÓN DE USO

El Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) se ha diseñado para su uso en procedimientos de reproducción asistida en los que se manipulen gametos o embriones humanos. En concreto, el MHM-C está indicado para su uso como medio de recuperación de ovocitos durante los procedimientos de aspiración de folículos ováricos (no para el lavado de folículos ováricos), para el lavado de espermatozoides antes de los procedimientos de fecundación FIV e ICSI y para el traslado del embrión al útero durante los procedimientos de transferencia de embriones.

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El MHM-C es una solución tampón doble (HEPES y MOPS). El MHM contiene albúmina sérica humana (HSA) con una concentración final de la proteína de 5 mg/ml y el antibiótico sulfato de gentamicina (9,5 µg/ml).

COMPOSICIÓN:

Sales e iones	Substratos energéticos
Fosfato potásico	Lactato sódico
Cloruro sódico	Piruvato sódico
Cloruro potásico	Glucosa
Cloruro cálcico	Fuente de proteína
Sulfato magnésico	Albúmina sérica humana
Aminoácidos	Antibiótico
Glicina	Sulfato de gentamicina
Taurina	Indicador del pH
Sistemas tampón	Rojo de fenol
HEPES	Agua
Bicarbonato sódico	Calidad de agua
MOPS	para inyectables

GARANTÍA DE CALIDAD

El MHM-C es un medio de cultivo filtrado a través de membranas y procesado en condiciones asépticas siguiendo unos procesos de elaboración validados para conseguir un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10⁻³.

Cada lote de MHM-C es sometido a análisis de:

- Endotoxinas, por métodos LAL (lisado de amebocitos de limulus) (<1,00 UE/ml)
- Biocompatibilidad por ensayo de embriones de ratón (estado de una célula con ≥80 % de blastocistos expandidos a las 96 horas)
- Esterilidad, por el vigente ensayo de esterilidad <71> de la USP
- Ensayo de supervivencia de espermatozoides humanos (HSSA) (motilidad ≥70 % a las 24 horas)

Todos los resultados están descritos en el certificado de análisis específico de cada lote, el cual puede obtenerse previa petición.

SISTEMA TAMPÓN

El MHM-C utiliza un sistema tampón compuesto por HEPES (ácido N-2-hidroxiethylpiperazina-N'-2-etanosulfónico), MOPS (ácido 3 morfolinopropano-1-sulfónico) y bicarbonato sódico. Este sistema tampón mantiene el pH en el rango fisiológico (7,2-7,4) y no requiere el uso de una incubadora de CO₂.

SUPLEMENTO PROTEICO

El MHM-C contiene 5 mg/ml de HSA. No se requiere ningún suplemento proteico antes de su uso.

INSTRUCCIONES DE USO

A continuación se describen los procedimientos generales relacionados con las indicaciones de uso del MHM-C.

Lavado de espermatozoides:

El protocolo general para lavar el espermatozoides del fluido seminal que lo rodea abarca estos pasos:

1. Dejar que el medio alcance la temperatura ambiente o 37 °C.
2. Dejar licuar el semen manteniéndolo a temperatura ambiente de 20 a 30 minutos.

3. Con técnicas asépticas, transferir el semen licuado a un tubo cónico de centrifuga de 10 ml y añadir de 2 a 3 volúmenes del MHM-C a temperatura ambiente (p. ej., para 2 ml de semen, añadir de 4 a 6 ml de medio). Si el volumen de la mezcla del medio espermático fuera superior a 5 ml, repartirlo en dos tubos cónicos de centrifuga estériles, con lo que se minimiza el volumen por tubo a 4-6 ml y se maximiza la recuperación del espermatozoides. Las muestras con alta viscosidad pueden necesitar un procesamiento adicional para garantizar la recuperación total del espermatozoides (ver la sección «Consideraciones especiales del proceso»).
4. Centrifugar los tubos a temperatura ambiente durante 10 minutos aplicando una fuerza *g* de 200-300 *g*.
5. Con una pipeta estéril, aspirar y desechar el sobrenadante situado encima del «sedimento espermático». Los espermatozoides deben resuspenderse golpeando por fuera con suavidad el tubo con el dedo índice. (Nota: no usar un agitador vórtex en este paso del proceso.) Resuspender el espermatozoides en 1-2 ml de medio fresco, tapar de nuevo y mezclar con suavidad por inversión. Las muestras que se fraccionaron en el primer paso de centrifugación deben combinarse ahora en un solo tubo.
6. Volver a centrifugar como en el paso 4.
7. Con una pipeta estéril aspirar y desechar el sobrenadante y resuspender el sedimento espermático agitando a mano con suavidad. Añadir medio fresco hasta un volumen final de 0,5 ml. El espermatozoides está listo para los procedimientos de reproducción asistida. (Nota: El volumen total del útero no grávido es de 15-56 ml).

CONSIDERACIONES ESPECIALES

DEL PROCESO

Procesamiento de muestras de semen muy viscosas:

Algunas muestras presentan un aspecto muy viscoso incluso después de la licuación. Estas muestras tienen la consistencia de un jarabe concentrado y pueden ser las más difíciles de procesar.

1. Después de añadir el medio al eyaculado, aspirar y expulsar la mezcla suavemente con una jeringa y una aguja del calibre 18. Con ello se desharán en parte las mucosidades más viscosas.
2. Limitar la cantidad de la mezcla de medio y semen descrita en el paso 3 a 5 ml por tubo de centrifuga para el primer paso de centrifugación.
3. Si, después de procesar la muestra con la aguja y la jeringa (paso 1), el espermatozoides no se sedimenta de manera normal, sino que aparece como una «fibra turbia» pegada al fondo del tubo de centrifuga, aspirar cuidadosamente con una jeringa y una aguja estériles todo el sobrenadante que sea posible sin alterar la fibra turbia del espermatozoides. Para ello, mantener el lado biselado de la aguja fijo contra la pared del tubo y empezar a aspirar lentamente desde la parte superior del tubo hacia abajo. Cuando se haya desechado la mayor cantidad posible de sobrenadante, añadir 2 o 3 ml del medio fresco. Repetir el proceso de aspirado de la mezcla a través de jeringa con una aguja de calibre 18. Volver a centrifugar la mezcla. El espermatozoides debería sedimentar correctamente después del segundo procesamiento.
4. En sucesivas recolecciones de muestras, se deberá pedir al paciente que fraccione el eyaculado para así minimizar la viscosidad en la fracción más abundante en espermatozoides de la muestra.

Recuperación de ovocitos (no para el lavado de folículos ováricos):

El MHM-C se puede suplementar con heparina de calidad farmacéutica verificada (2,5-10 unidades/ml) para reducir la coagulación de los aspirados foliculares que contengan sangre.

1. Dejar que el MHM-C alcance la temperatura ambiente o 37 °C.
2. Los aspirados foliculares recolectados se deben transferir a una placa estéril vacía.

3. Identificar los ovocitos y aislarlos del líquido folicular y la posible contaminación sanguínea con pipetas estériles prelavadas con MHM-C.
4. Lavar los ovocitos en MHM-C precalentado.
5. Colocar los ovocitos en un medio de cultivo equilibrado para su manipulación posterior.

Transferencia de embriones:

Transferencia de embriones desde el medio de cultivo en el día 3 o 5:

1. El día 3 o el día 5 después de evaluar el desarrollo de los embriones, llevar el MHM-C a temperatura ambiente o a 37 °C.
2. Preparar una placa de lavado estéril que contenga el MHM-C precalentado por cada lote de embriones.
3. Introducir 1,0 ml del MHM-C precalentado y suplementado con proteínas en el pocillo de una placa estéril con 1 solo pocillo.
4. Colocar la placa de lavado en una platina calentada.
5. Lavar los embriones de la placa de lavado tomando de 2 a 3 veces los embriones y removiéndolos dentro del pocillo en un volumen mínimo del MHM-C precalentado.
6. Después del lavado, los embriones están listos para su transferencia a la paciente.

INSTRUCCIONES DE CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Conservar los frascos sin abrir refrigerados a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

No congelar ni exponer a temperaturas superiores a 39 °C.

Validez después de abrir el frasco:

El producto contenido en los frascos de 100 y 500 ml debe utilizarse en un plazo de cinco (5) semanas desde su apertura y deberá conservarse a la temperatura recomendada de 2 a 8 °C.

El producto del frasco de 12 ml debe utilizarse en un plazo de una (1) semana desde su apertura y deberá conservarse a la temperatura recomendada de 2 a 8 °C.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Este producto está destinado a su uso por parte de personal con formación en procedimientos de reproducción asistida. Entre estos procedimientos se incluye la aplicación para la que se ha diseñado el producto. Este producto no está indicado en el procedimiento de lavado de los folículos ováricos. Este medio no está indicado en procedimientos de lavado de ovocitos.

El centro donde se utilice este producto tiene la responsabilidad de mantener la trazabilidad del producto y debe cumplir la normativa nacional sobre trazabilidad, según corresponda.

No utilizar ningún frasco de medio que muestre partículas o turbidez.

El Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) debe estar herméticamente cerrado cuando se utilice dentro de una incubadora de CO₂ a fin de evitar valores de pH de 7,0 o inferiores.

Para evitar problemas de contaminación, manipular con técnicas asépticas y, una vez extraído del frasco, desechar el medio sobrante tras finalizar el procedimiento.

UE: Entre las medidas estándar para la prevención de infecciones derivadas del uso de productos médicos elaborados a partir de sangre y plasma humanos cabe mencionar, entre otras, la selección de donantes, la evaluación de donaciones individuales y de reservas de plasma para la identificación de marcadores específicos de infección y la inclusión de procedimientos de elaboración eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de lo anterior, al administrar productos medicinales elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esta advertencia cabe aplicarla también a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos. No se ha notificado la transmisión confirmada de virus por medio de la albúmina elaborada mediante los procesos establecidos en las especificaciones de la

Farmacopea Europea. Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre el MHM-C a una paciente, se registren el nombre y número de lote del producto con la finalidad de conservar el nexo entre la paciente y el lote del producto.

EE. UU.: El MHM-C contiene albúmina sérica humana (HSA). El material de origen humano utilizado en la preparación de este producto ha sido analizado con kits aprobados por la FDA de EE. UU. y se ha determinado que dicho material no muestra reactividad con los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) ni con los anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, ningún método analítico ofrece garantías absolutas de que los productos de origen humano no sean infecciosos. Manipular todo el material de origen humano como si fuera susceptible de transmitir infecciones y adoptar para ello las precauciones universales. Los donantes también fueron sometidos a análisis de detección de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

CONTRAINDICACIÓN

El producto contiene sulfato de gentamicina. Se deben adoptar las medidas pertinentes para asegurarse de que la paciente no se encuentre sensibilizada a este antibiótico.

FRANÇAIS

MISE EN GARDE (UE) : réservé à un usage professionnel.

INDICATION D'UTILISATION

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) est destiné à être utilisé pour la manipulation des gamètes et embryons humains lors des techniques de procréation médicalement assistée. Plus précisément, MHM-C est indiqué comme milieu de récupération des ovocytes lors des techniques d'aspiration des follicules ovariens (et non d'évacuation des follicules ovariens), de lavage des spermatozoïdes avant les procédures d'insémination par FIV ou ICS, et pour le transport des embryons dans l'utérus pendant les transferts d'embryons.

DESCRIPTION DU DISPOSITIF

MHM-C est une solution à double tampon (HEPES et MOPS). MHM contient de l'albumine sérique humaine (HSA) avec une concentration finale totale de protéines de 5 mg/ml et 9,5 µg/ml de sulfate de gentamicine (antibiotique).

COMPOSITION :

Sels et ions	Substrats énergétiques
Phosphate de potassium	Lactate de sodium
Chlorure de sodium	Pyruvate de sodium
Chlorure de potassium	Glucose
Chlorure de calcium	<u>Source protéique</u>
Sulfate de magnésium	Albumine sérique humaine
<u>Acides aminés</u>	<u>Antibiotique</u>
Glycine	Sulfate de gentamicine
Taurine	<u>Indicateur de pH</u>
<u>Tampon</u>	Rouge de phénol
HEPES	<u>Eau</u>
Bicarbonate de sodium	Qualité WFI
MOPS	

ASSURANCE QUALITÉ

MHM-C est un milieu de manipulation stérilisé par filtration sur membrane et traité de manière aseptique selon des procédés de fabrication qui ont été validés pour répondre à un niveau d'assurance de stérilité (SAL - Sterility Assurance Level) de 10⁻⁶.

Chaque lot de MHM-C a subi les tests suivants :

- Contenu en endotoxines par la méthode LAL (≤ 1,00 EU/ml)
- Test de biocompatibilité par le test sur embryon de souris (une seule cellule ≥ 80 % du taux de blastocystes développés à 96 heures)
- Stérilité par les tests de stérilité courants de la pharmacopée américaine (USP) <71>
- Test de survie des spermatozoïdes humains (HSSA) (≥ 70 % de la motilité à 24 heures)

Les résultats de ces tests sont disponibles dans un certificat d'analyses spécifique à chaque lot et mis à disposition sur demande.

SYSTÈME TAMPON

MHM-C utilise un système tampon composé d'HEPES (acide N-2-hydroxyéthyl pipérazine-N-2-éthane sulfonique), MOPS (acide 3-morpholinopropane-1-sulfonique) et de bicarbonate de sodium. Ce système tampon permet le maintien d'un pH physiologique (7,2 à 7,4) et ne nécessite pas l'utilisation d'une étuve à CO₂.

SUPPLÉMENTATION PROTÉIQUE

MHM-C contient 5 mg/ml de HSA. Aucune supplémentation protéique n'est requise avant l'utilisation.

MODE D'EMPLOI

Voici les procédures générales pour les indications d'utilisation du MHM-C.

Lavage du sperme :

Méthode générale de lavage des spermatozoïdes du liquide sérial les baignant :

- Préchauffer le milieu à température ambiante ou à 37 °C.
- Permettre au sperme de se liquéfier à température ambiante pendant 20 à 30 minutes.

- En utilisant des techniques aseptiques, transférer le sperme liquéfié dans un tube à centrifuger conique stérile de 10 ml, ajouter 2 à 3 volumes de MHM-C porté à température ambiante (par exemple, un échantillon de sperme de 2 ml nécessite 4 à 6 ml de milieu). Si le volume du mélange sperme et milieu de lavage dépasse 5 ml, le répartir entre deux tubes à centrifuger coniques stériles, en minimisant le volume à 4 à 6 ml par tube, la récupération des spermatozoïdes sera maximale. Les échantillons de sperme à viscosité élevée pourraient nécessiter plus de traitement pour garantir une totale récupération des spermatozoïdes. (Cf. Conditions de traitement particulières).
- Centrifuger les tubes à température ambiante pendant 10 minutes en utilisant une force g comprise entre 200 et 300 × g.
- En utilisant une pipette stérile, aspirer le surnageant au-dessus du « culot de centrifugation » et le jeter. Le sperme doit être remis en suspension en tapant doucement avec l'index sur le tube. (Remarque : ne pas utiliser de vortex à cette étape). Remettre le sperme en suspension dans 1 à 2 ml de milieu frais, bouchonner et mélanger en retournant doucement le tube. Les échantillons ayant été fractionnés lors de la première étape de centrifugation peuvent désormais être regroupés dans un seul tube
- Centrifuger comme dans l'étape 4.
- En utilisant une pipette stérile, aspirer le surnageant, l'éliminer et remettre le culot de centrifugation en suspension en l'agitant doucement à la main. Ajouter du milieu frais jusqu'à atteindre un volume final de 0,5 ml. Les spermatozoïdes sont maintenant prêts pour les procédés de procréation assistée. (Remarque : le volume total de l'utérus non gravide est de 15 à 56 ml).

CONDITIONS DE TRAITEMENT PARTICULIÈRES

Traitement de prélèvements de sperme à viscosité élevée :

Certains prélèvements sont naturellement très visqueux même après liquéfaction. Ils ont la consistance de sirop épais et peuvent être plus difficiles à traiter.

- Après ajout du milieu à un éjaculat, aspirer et expulser délicatement le mélange à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de 18 G. Cela permettra de « cisailier » une partie du mucus visqueux.
- Réduire le volume du mélange sperme-milieu de l'étape 3 à 5 ml par tube pour la première centrifugation.
- Si après avoir effectué le pré-traitement du prélèvement avec une seringue et une aiguille (étape 1), le sperme ne forme pas un « culot de centrifugation » normal (qui apparaît comme des fibres troubles attachées au fond du tube), aspirer soigneusement le plus de surnageant possible sans troubler les « fibres » en utilisant une seringue et une aiguille. Pour ce faire, maintenir le biseau de l'aiguille fermement contre la paroi du tube à centrifuger en aspirant lentement le surnageant du haut vers le bas du tube. Après avoir éliminé le plus possible de surnageant, ajouter 2 ou 3 ml de milieu frais. Aspirer et expulser à nouveau le mélange sperme-milieu à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de 18 G. Centrifuger à nouveau le mélange. Le sperme devrait former un culot de centrifugation normal après ce deuxième traitement.
- Pour des prélèvements ultérieurs, demander au patient de recueillir l'éjaculat en plusieurs fractions pour réduire la viscosité de la fraction riche en spermatozoïdes.

Récupération des ovocytes (non destinée à l'évacuation des follicules ovariens) :

MHM-C peut être supplémenté en héparine de qualité pharmaceutique validée (2,5 à 10 unités/ml) pour minimiser la coagulation des aspirats folliculaires contenant du sang.

- Préchauffer MHM-C à température ambiante ou à 37 °C.
- Les aspirats folliculaires recueillis doivent être transférés dans une boîte de Pétri stérile vide.

- Identifier les ovocytes et les prélever du liquide folliculaire et de la contamination sanguine éventuelle à l'aide de pipettes stériles rincées au préalable avec MHM-C.
- Rincer les ovocytes dans du MHM-C préchauffé.
- Placer les ovocytes dans un milieu de culture équilibré pour une manipulation ultérieure.

Transfert des embryons :

Transférer les embryons du milieu de culture le troisième ou le cinquième jour :

- Le troisième ou le cinquième jour suivant l'évaluation du développement des embryons, porter MHM-C à température ambiante ou à 37 °C.
- Préparer une boîte de lavage stérile contenant du MHM-C préchauffé pour chaque lot d'embryons.
- Placer 1,0 ml de MHM-C préchauffé dans le puits d'une boîte à puits unique stérile.
- Placer la boîte de lavage sur une platine chauffée.
- Laver les embryons dans la boîte de lavage en les prélevant 2 ou 3 fois et en les déplaçant dans un volume minimal de MHM-C préchauffé à l'intérieur du puits.
- Une fois les embryons lavés, ils sont prêts à être transférés dans le patient.

CONSIGNES DE CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservé les flacons non entamés réfrigérés entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler ou exposer à des températures supérieures à 39 °C.

Durée de conservation après l'ouverture du flacon :
Flacons de 100 ml et 500 ml – Le produit doit être utilisé dans les cinq (5) semaines après l'ouverture du flacon lorsqu'il est conservé dans les conditions recommandées entre 2 et 8 °C.

Flacon de 12 ml – Le produit doit être utilisé au cours de la semaine suivant l'ouverture du flacon lorsqu'il est conservé dans les conditions recommandées entre 2 et 8 °C.

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

Ce dispositif est destiné à une utilisation par un personnel formé aux techniques de procréation médicalement assistée. Ces procédures incluent l'application indiquée pour laquelle ce dispositif est prévu. Ce dispositif ne convient pas à l'évacuation des follicules ovariens. Ce milieu ne convient pas à l'évacuation des ovocytes.

L'établissement de l'utilisateur de ce dispositif est tenu de veiller à la traçabilité du produit et doit se conformer aux réglementations nationales en matière de traçabilité, le cas échéant.

Ne pas utiliser ce milieu s'il contient des particules ou s'il est trouble.

Les flacons de Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) doivent être bien fermés lorsqu'ils sont utilisés dans une étuve à CO₂ pour éviter la baisse de pH à 7,0 ou moins.

Pour éviter les problèmes de contamination, manipuler en appliquant des techniques aseptiques et une fois le milieu relevé du flacon, jeter toute quantité excédentaire résiduelle lorsque la procédure est terminée.

UE : Les mesures standard pour éviter les infections résultant de l'utilisation de produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les dons individuels et les mélanges de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/l'élimination des virus. En dépit de ces mesures, lorsque des produits médicaux fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés à un patient, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Cela s'applique également aux virus inconnus ou émergents et autres pathogènes. Aucun cas prouvé de transmission virale n'a été rapporté avec l'albumine fabriquée conformément à la pharmacopée européenne selon des procédés établis. Il est vivement recommandé d'enregistrer le nom et le

numéro de lot de MHM-C chaque fois qu'il est administré à un patient, afin de conserver un lien entre le patient et le lot du produit.

USA : MHM-C contient de l'albumine sérique humaine (HSA). Le matériel d'origine humaine utilisé dans la fabrication de ce produit a été testé par des kits approuvés par la FDA. Aucune réaction n'a été observée avec les anticorps du virus de l'hépatite C (VHC) ni avec ceux dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant, il n'y a pas de méthode d'analyse qui permette de garantir de façon absolue que les produits d'origine humaine ne sont pas contaminés. Manipuler tout matériel d'origine humaine comme s'il était susceptible de transmettre une infection en utilisant les précautions d'usage universelles. Les donneurs à l'origine de ce matériel ont subi un test de dépistage de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

CONTRE-INDICATIONS

Le produit contient du sulfate de gentamicine. Des précautions particulières doivent être prises pour s'assurer que le patient ne présente aucune sensibilité à cet antibiotique.

PORTUGUÊS

ADVERTÊNCIA (UE): Exclusivamente para uso profissional.

INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO

O Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) destina-se a ser utilizado em técnicas de reprodução assistida que envolvam a manipulação de gametas ou embriões humanos. Especificamente, o MHM-C está indicado para utilização como um meio de recuperação de oócitos durante técnicas de aspiração de folículos ovários (não para irrigação de folículos ovários), lavagem de esperma antes de técnicas de fertilização FIV e ICSI e para o transporte do embrião para o útero durante procedimentos de transferência embrionária.

DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O MHM-C é uma solução com dois sistemas tampão (HEPES e MOPS). O MHM contém albumina sérica humana (HSA) para uma concentração de proteína total final de 5 mg/ml e o antibiótico sulfato de gentamicina (9,5 µg/ml).

COMPOSIÇÃO:

Sais e iões	<u>Substratos energéticos</u>
Fosfato de potássio	Lactato de sódio
Cloreto de sódio	Piruvato de sódio
Cloreto de potássio	Glucose
Cloreto de cálcio	<u>Fonte de proteína</u>
Sulfato de magnésio	Albumina sérica humana
<u>Aminoácidos</u>	<u>Antibiótico</u>
Glicina	Sulfato de gentamicina
Taurina	<u>Indicador de pH</u>
<u>Tampão</u>	Vermelho de fenol
HEPES	<u>Água</u>
Bicarbonato de sódio	Qualidade WFI (água p/
MOPS	preparações injetáveis)

GARANTIA DE QUALIDADE

O MHM-C é um meio de manipulação filtrado por membrana e processado em condições de assepsia de acordo com procedimentos de fabrico validados para se obter um nível de garantia de esterilidade (SAL — Sterility Assurance Level) de 10⁻³.

Cada lote de MHM-C é submetido aos seguintes testes:

- Endotoxinas pelo ensaio de lisado de amebócitos de *Limulus* (LAL) ($\leq 1,00$ UE/ml)
- Biocompatibilidade pelo ensaio em embrião de rato (uma célula $\geq 80\%$ blastocistos expandidos às 96 h)
- Esterilidade pelos testes de esterilidade do capítulo 71 da versão atual da USP (Farmacopeia dos EUA)
- Ensaio de sobrevivência de esperma humano (HSSA) (motilidade $\geq 70\%$ às 24 h)

Todos os resultados estão descritos no certificado de análise específico de cada lote, disponível a pedido.

SISTEMA TAMPÃO

O MHM-C utiliza um sistema de tamponamento constituído por uma combinação de HEPES (N-2-hidroxiethylpiperazina-N'-2-ácido etanosulfónico), MOPS (ácido 3-morfolino-propano-1-sulfónico) e bicarbonato de sódio. Este sistema de tamponamento permite a manutenção do pH no intervalo fisiológico (7,2 a 7,4) e não requer a utilização de uma incubadora de CO₂.

SUPLEMENTO PROTEICO

O MHM-C contém 5 mg/ml de HSA. Não é necessário adicionar suplemento proteico antes da utilização.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Em seguida, são apresentadas as técnicas gerais para as indicações de utilização do MHM-C.

Lavagem de esperma:

O procedimento geral de lavagem do esperma do fluido seminal envolvente inclui:

1. Deixe o meio atingir a temperatura ambiente ou 37 °C.
2. Deixe o esperma liquefazer à temperatura ambiente durante 20 a 30 minutos.

3. Utilizando técnicas assépticas, transfira o sêmen liquefeito para um tubo de centrífugadora cónico de 10 ml estéril e adicione 2 a 3 volumes de MHM-C (por exemplo, uma amostra de 2 ml de sêmen requer 4 ml a 6 ml de meio) à temperatura ambiente. Se o volume da mistura de meio e esperma for superior a 5 ml, divida em dois tubos de centrífugadora estéreis; ao minimizar o volume por tubo para 4 ml–6 ml, maximizará a recuperação do esperma. As amostras com viscosidade elevada podem necessitar de processamento adicional para garantir a recuperação total do esperma. (Consulte a secção Considerações especiais sobre o processamento).
4. Centrifuge os tubos à temperatura ambiente durante 10 minutos, utilizando uma força g de 200 a 300 x g.
5. Retire e rejeite, por aspiração, o sobrenadante acima do "pellet de esperma" com uma pipeta estéril. O esperma deve ser depois ressuspenso, batendo ligeiramente na parte externa do tubo com o dedo indicador. (Nota: não utilize um misturador de vórtice para este passo.) Ressuspenda o esperma em 1 ml a 2 ml de meio fresco, coloque a tampa no tubo e misture suavemente por inversão. As amostras que foram fracionadas para o primeiro passo de centrifugação devem ser recombinadas num único tubo.
6. Volte a centrifugar o tubo como no passo 4.
7. Utilizando uma pipeta estéril, retire e rejeite o sobrenadante e ressuspenda o pellet de esperma com cuidado, através de agitação manual. Adicione meio fresco até atingir um volume final de 0,5 ml. O esperma está preparado para as técnicas de reprodução assistida. (Nota: o volume total do útero não-grávido é de 15 ml a 56 ml.)

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS SOBRE

O PROCESSAMENTO

Processamento de amostra de sêmen de viscosidade elevada:

Algumas amostras têm uma viscosidade naturalmente elevada, mesmo após liquefação. Estas amostras têm uma consistência de xarope denso e podem ser das mais difíceis de processar.

1. Depois de adicionar o meio a um ejaculado, aspire e expulse a mistura suavemente utilizando uma seringa e uma agulha de calibre 18. Este procedimento vai "desbastar" parte do muco viscoso.
2. Durante o primeiro passo de centrifugação, limite o volume da mistura de meio e esperma, obtida no passo 3, a 5 ml por tubo de centrífugadora.
3. Se, após o pré-processamento da amostra com a agulha e a seringa (passo 1), o esperma não formar um pellet da forma habitual (o esperma aparecerá como "fibras turvas" presas ao fundo do tubo de centrífugadora), aspire cuidadosamente o máximo possível de sobrenadante, utilizando uma agulha e seringa estéreis, sem afetar a integridade das "fibras de esperma turvas". Para o fazer, pode manter a ponta biselada da agulha firmemente encostada à parede do tubo de centrífugadora e iniciar, lentamente, a aspiração desde o topo para baixo. Quando tiver retirado o máximo possível de sobrenadante, adicione 2 ml ou 3 ml de meio fresco. Repita o processo de extração da mistura através da seringa e agulha de calibre 18. Recentrifuge a mistura. Após o segundo processamento, o esperma deve formar um pellet da forma habitual.
4. Em colheitas subsequentes de amostras, deve pedir-se ao doente para colher o ejaculado em várias porções (*split ejaculation*), o que minimiza a viscosidade na porção da amostra rica em esperma.

Recuperação de oócitos (não se destina à irrigação de folículos ovários):

O MHM-C pode ser suplementado com heparina de categoria farmacêutica com qualidade testada (2,5 unidades/ml–10 unidades/ml) para reduzir a coagulação de aspirados foliculares que contenham sangue.

1. Deixe o MHM-C atingir a temperatura ambiente ou 37 °C.
2. Os aspirados de folículos colhidos devem ser transferidos para uma placa estéril vazia.
3. Identifique os oócitos e retire-os do líquido folicular e possível contaminação sanguínea, utilizando pipetas estéreis pré-enxaguadas com MHM-C.
4. Lave os oócitos no MHM-C pré-aquecido.
5. Coloque os oócitos num meio de cultura equilibrado para posterior manipulação.

Transferência embrionária:

Transfira os embriões do meio de cultura no 3.º dia ou no 5.º dia:

1. No 3.º dia ou no 5.º dia após a avaliação do desenvolvimento embrionário, deixe o MHM-C atingir a temperatura ambiente ou 37 °C.
2. Prepare uma placa de lavagem estéril contendo MHM-C pré-aquecido para cada conjunto de embriões.
3. Coloque 1,0 ml de MHM-C pré-aquecido no poço de uma placa de 1 poço estéril.
4. Coloque a placa de lavagem sobre uma plataforma aquecida.
5. Lave os embriões na placa de lavagem, pegando nos embriões 2 a 3 vezes e movendo-os num volume mínimo de MHM-C pré-aquecido dentro do poço.
6. Após a lavagem, os embriões estão prontos para serem transferidos para a doente.

INSTRUÇÕES DE CONSERVAÇÃO

E ESTABILIDADE

ConsERVE os frascos não abertos e refrigerados entre 2 °C e 8 °C.

Não congele nem exponha a temperaturas superiores a 39 °C.

Duração após abertura do frasco:

Frascos de 100 ml e 500 ml — o produto deve ser utilizado dentro de cinco (5) semanas após a abertura se for conservado nas condições recomendadas entre 2 °C e 8 °C.

Frascos de 12 ml — o produto deve ser utilizado dentro de uma (1) semana após a abertura se for conservado nas condições recomendadas entre 2 °C e 8 °C.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Este dispositivo foi concebido para ser utilizado por pessoal com formação em técnicas de reprodução assistida. Estas técnicas incluem a aplicação prevista para a qual este dispositivo foi concebido. Este dispositivo não se destina a ser utilizado em procedimentos de irrigação de folículos ovários. Este meio não se destina a ser utilizado em procedimentos de irrigação de oócitos.

A instituição do utilizador deste dispositivo é responsável pela manutenção da rastreabilidade do produto e tem de cumprir as regulamentações nacionais sobre rastreabilidade, sempre que aplicável.

Não utilize um frasco de meio que apresente evidências de partículas ou turvação.

O Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) deve estar bem tapado quando for utilizado numa incubadora de CO₂ para evitar níveis de pH iguais ou inferiores a 7,0.

Para evitar problemas de contaminação, manipule o produto utilizando técnicas assépticas e, depois de removido do frasco, elimine qualquer excedente de meio que tenha ficado no frasco depois de o procedimento estar concluído.

UE: As medidas padrão para prevenir infeções resultantes da utilização de produtos medicamentosos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, o rastreio de cada um dos produtos doados e de bancos de plasma para deteção de marcadores de infeção específicos, bem como a inclusão de etapas de fabrico eficazes para a inativação/eliminação de vírus. Não obstante estes cuidados, não é possível excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos

quando se administram produtos medicamentosos preparados a partir de sangue ou plasma humano. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes, bem como a outros agentes patogénicos. Não há relatos que documentem a transmissão viral comprovada com albumina fabricada de acordo com as especificações da Farmacopeia Europeia através de processos estabelecidos. Recomenda-se vivamente que, sempre que o MHM-C for administrado a um doente, se registre o nome e o número de lote do produto para associar o doente ao lote do produto.

EUA: O MHM-C contém albumina sérica humana (HSA). Os materiais de origem humana usados no fabrico deste produto foram testados com kits aprovados pela FDA, tendo-se revelado não reativos aos anticorpos da hepatite C (VHC) e aos anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (VIH). No entanto, nenhum método de teste oferece garantia absoluta de que os produtos derivados de materiais de origem humana não sejam infecciosos. Manipule todos os materiais de origem humana como potencialmente passíveis de transmitir infeções, adotando precauções universais. Os dados do material de origem também foram submetidos a testes para despistar a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).

CONTRAINDICAÇÕES

O produto contém sulfato de gentamicina. Devem ser tomadas as precauções adequadas para assegurar que a doente não é sensível a este antibiótico.

ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΣΥΣΤΑΣΗ ΠΡΟΣΟΧΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ Ε.Ε.: Για επαγγελματική χρήση μόνο.

ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΡΗΣΗΣ

Το Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) προορίζεται για χρήση σε διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που περιλαμβάνουν χειρισμό ανθρώπινωνγαμιτών ή εμβρύων. Συγκεκριμένα, το MHM-C ενδείκνυται για χρήση ως μέσο ωοληψίας κατά τις διαδικασίες αναρρόφησης ωοθυλακίων (όχι για έκπλυση ωοθυλακίων), την έκπλυση σπέρματος πριν από διαδικασίες γονιμοποίησης IVF και ICSI, καθώς και για τη μεταφορά του εμβρύου στη μήτρα κατά τις διαδικασίες μεταφοράς εμβρύου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Το MHM-C είναι ένα διπλό ρυθμιστικό διάλυμα (HEPES και MOPS). Το MHM περιέχει ανθρώπινη αλβουμίνη ορού (HSA) για τελική συγκέντρωση ολικής πρωτεΐνης 5 mg/mL και το αντιβιοτικό θειική γενταμικίνη (9,5 µg/mL).

ΣΥΝΘΕΣΗ:

<u>Άλατα και ιόντα</u>	<u>Ενεργειακά υποστρώματα</u>
Φωσφορικό κάλιο	Γαλακτικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο	Πυροσταφυλικό νάτριο
Χλωριούχο κάλιο	Γλυκόζη
Χλωριούχο ασβέστιο	<u>Πλάη πρωτεΐνης</u>
Θεικό μαγνήσιο	Ανθρώπινη αλβουμίνη ορού
<u>Αμινοξέα</u>	<u>Αντιβιοτικό</u>
Γλυκίνη	Θεική γενταμικίνη
Ταυρίνη	
<u>Ρυθμιστικό διάλυμα</u>	<u>Δείκτης pH</u>
HEPES	Ερυθρό της φαινόλης
Διπανθρακικό νάτριο	<u>Νερό</u>
MOPS	Ποιότητα ενέσιμου ύδατος (WFI)

ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Το MHM-C είναι ένα μέσο χειρισμού που υποβάλλεται σε διήθηση με μεμβράνη και σε επεξεργασία με άσηπτη τεχνική σύμφωνα με διαδικασίες παρασκευής που έχουν επικυρωθεί ότι πληρούν επίπεδο διασφάλισης στεριότητας (SAL) 10⁻³.

Κάθε παρτίδα MHM-C ελέγχεται για τα εξής:

- Ενδοτοξίνη με τη μεθοδολογία προϊόντων λύσης αμοιβαδοειδών κυττάρων Limulus (LAL) (≤1,00 EU/mL)
- Βιοσυμβατότητα μέσω προσδιορισμού εμβρύου ποτικών (ένος κυττάρου σε διάγκωση της βλαστοκύστης στις 96 ώρες ≥80%)
- Στεριρότητα μέσω της τρέχουσας δοκιμασίας στεριότητας κατά USP <71>
- Δοκιμασία επιβίωσης ανθρώπινου σπέρματος (HSSA) (≥70% κινητικότητα στις 24 ώρες)

Όλα τα αποτελέσματα αναφέρονται σε Πιστοποιητικό Ανάλυσης ειδικό ανά παρτίδα, το οποίο διατίθεται κατόπιν αιτήματος.

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το MHM-C χρησιμοποιεί ρυθμιστικό σύστημα που αποτελείται από έναν συνδυασμό HEPES (N-(2-υδροξυαιθυλο)-ππεραζίνο-N'-2-αιθανοσουλφονικό οξύ), MOPS (3 μορφολινο-προπανο-1-σουλφονικό οξύ) και διπανθρακικό νάτριο. Αυτό το ρυθμιστικό σύστημα παρέχει διατήρηση του pH σε όλο το φυσιολογικό εύρος (7,2 έως 7,4) και δεν απαιτεί τη χρήση επωαστήρα CO₂.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Το MHM-C περιέχει 5 mg/mL HSA. Δεν απαιτείται συμπλήρωμα πρωτεΐνης πριν από τη χρήση.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Τα παρακάτω αποτελούν γενικές διαδικασίες για τις ενδείξεις χρήσης του MHM-C.

Έκπλυση σπέρματος:

Η γενική διαδικασία έκπλυσης του σπέρματος από το περιβάλλον σπερματικό υγρό περιλαμβάνει τα εξής:

1. Φέρτε το μέσο σε θερμοκρασία δωματίου ή στους 37 °C.
2. Αφήστε το σπέρμα να υγροποιηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 20 έως 30 λεπτά.
3. Χρησιμοποιώντας άσηπτες τεχνικές, μεταφέρετε το ρευστοποιημένο σπέρμα σε αποστειρωμένο κωνικό σωληνάριο φυγοκέντρου 10 mL και προσθέστε 2 έως 3 όγκους MHM-C σε θερμοκρασία δωματίου (για παράδειγμα, δείγμα σπέρματος 2 mL χρειάζεται 4 έως 6 mL μέσου). Εάν ο όγκος του μίγματος μέσου σπέρματος είναι μεγαλύτερος από 5 mL, χωρίστε σε δύο αποστειρωμένα κωνικά σωληνάρια φυγοκέντρου, ελαχιστοποιώντας τον όγκο ανά σωληνάριο στα 4-6 mL, η ανάκτηση του σπέρματος μεγιστοποιείται. Δείγματα με υψηλό ιξώδες μπορεί να χρειάζονται περαιτέρω επεξεργασία για να διασφαλιστεί η πλήρης ανάκτηση σπέρματος. (Βλ. ενότητα Θέματα ειδικής επεξεργασίας).
4. Τοποθετήστε τα σωληνάρια σε φυγόκεντρο σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 10 λεπτά, χρησιμοποιώντας δύναμη g 200-300 × g.
5. Χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη πιπέτα, αφαιρέστε και απορρίψτε το υπερκείμενο υγρό πάνω από το «σφαιρίδιο σπέρματος» με αναρόδωση. Το σπέρμα θα πρέπει στη συνέχεια να εναιωρηθεί ξανά με απαλό χτύπημα του σωληναρίου εξωτερικά με τον δείκτη του χεριού. (Σημείωση: μη χρησιμοποιείτε ανακίτη στροβίλισμού τύπου vortex γι' αυτό το βήμα). Εναιωρήστε ξανά το σπέρμα σε 1 έως 2 mL φρέσκου μέσου, τοποθετήστε ξανά το πώμα και αναμείξτε με ήπιες κινήσεις, αναποδογυρίζοντας το σωληνάριο. Δείγματα που χωρίστηκαν για το πρώτο βήμα φυγοκέντρισης, θα πρέπει τώρα να συνδυαστούν ξανά σε ένα σωληνάριο.
6. Υποβάλετε ξανά σε φυγοκέντριση, όπως στο βήμα 4.
7. Χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη πιπέτα, αφαιρέστε και απορρίψτε το υπερκείμενο υγρό και εναιωρήστε ξανά το σφαιρίδιο σπέρματος, ήπια, με χειρωνακτική ανάδευση. Προσθέστε φρέσκο μέσο σε τελικό όγκο 0,5 mL. Το σπέρμα είναι έτοιμο για τις διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. (Σημείωση: ο συνολικός όγκος μη κυοφορούσας μήτρας είναι 15-56 mL).

ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΗΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ

Επεξεργασία δείγματος σπέρματος με υψηλό ιξώδες:

Μερικά δείγματα έχουν φυσικό υψηλό ιξώδες, ακόμη και μετά την υγροποίηση. Αυτά τα δείγματα έχουν την πυκνότητα πηχτού σιροπιού και μπορεί να είναι από τα δυσκολότερα στην επεξεργασία.

1. Αφού το μέσο προστεθεί σε εκσπερμάτισμα, αναρροφήστε και αδειάστε το μείγμα, με ήπιες κινήσεις, χρησιμοποιώντας βελόνα διαμέτρου 18 gauge και σύριγγα. Με αυτόν τον τρόπο θα «αποκοπεί» μέρος της ιξώδους βλénας.
2. Περιορίστε την ποσότητα του μίγματος μέσου-σπέρματος από το Βήμα 3 στα 5 mL ανά σωληνάριο φυγοκέντρου για το πρώτο βήμα φυγοκέντρισης.
3. Αν μετά την προεπεξεργασία του δείγματος με τη βελόνα και τη σύριγγα (Βήμα 1) το σπέρμα δεν «κοκκοποιηθεί» φυσιολογικά (το σπέρμα θα εμφανίζεται ως «νεφελώδη ίνα» προσαρτημένο στη βάση του σωληναρίου φυγοκέντρου), αναρροφήστε προσεκτικά όσο περισσότερο υπερκείμενο υγρό μπορείτε, χωρίς να διαταράξετε τη «νεφελώδη ίνα σπέρματος», χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα. Αυτό μπορεί να γίνει διατηρώντας το λοβωτημένο άκρο της βελόνας σταθερά επάνω στο τοίχωμα του σωληναρίου φυγοκέντρου και ξεκινώντας σιγά την αναρόδωση από την κορυφή του σωληναρίου προς τα κάτω. Όταν έχει αφαιρεθεί όσο γίνεται περισσότερο από το υπερκείμενο υγρό, προσθέστε 2 ή 3 mL φρέσκου μέσου. Επαναλάβετε τη διαδικασία λήψης του μίγματος με τη βελόνα διαμέτρου 18 gauge και σύριγγα. Υποβάλετε ξανά

το μείγμα σε φυγοκέντριση. Το σπέρμα θα πρέπει να κοκκοποιείται κανονικά μετά τη δεύτερη επεξεργασία.

4. Σε επόμενες συλλογές δειγμάτων, ο ασθενής θα πρέπει να παράγει ξεχωριστό εκσπερμάτισμα που θα ελαχιστοποιήσει το ιξώδες στο μέρος του δείγματος που είναι πλούσιο σε σπέρμα.

Ωοληψία (όχι για έκπλυση ωοθυλακίων):

Το MHM-C μπορεί να συμπληρωθεί με ποιοτικά ελεγμένη ηπαρίνη φαρμακευτικού βαθμού (2,5-10 μονάδιων/mL) για τη μείωση της πήξης των αναρροφημάτων ωοθυλακίων που περιέχουν αίμα.

1. Φέρτε το MHM-C σε θερμοκρασία δωματίου ή στους 37 °C.
2. Τα συλλεγμένα αναρροφήματα ωοθυλακίων πρέπει να μεταφερθούν σε άδειο αποστειρωμένο τρυβλίο.
3. Αναγνωρίστε τα ωοκύτταρα και αφαιρέστε τα από το θυλακιδώδες υγρό και από τυχόν πιθανή επιμόλυνση με αίμα, χρησιμοποιώντας αποστειρωμένες πιπέτες ήδη εκπλυμένες με MHM-C.
4. Εκπλύνετε τα ωοκύτταρα σε προθερμασμένο MHM-C.
5. Τοποθετήστε τα ωοκύτταρα σε εξορροτημένο μέσο καλλιέργειας για περαιτέρω χειρισμό.

Μεταφορά εμβρύου:

Μεταφορά εμβρύων από το μέσο καλλιέργειας την ημέρα 3 ή ημέρα 5:

1. Την ημέρα 3 ή την ημέρα 5, μετά από αξιολόγηση των εμβρύων για ανάπτυξη, φέρτε το MHM-C σε θερμοκρασία δωματίου ή στους 37 °C.
2. Ετοιμάστε ένα αποστειρωμένο τρυβλίο έκπλυσης που περιέχει προθερμασμένο MHM-C για κάθε σετ εμβρύων.
3. Τοποθετήστε 1,0 mL του προθερμασμένου MHM-C στην υποδοχή ενός αποστειρωμένου τρυβλίου 1 θέσης.
4. Τοποθετήστε το τρυβλίο έκπλυσης σε θερμοαινό-μενη βάση.
5. Εκπλύνετε τα έμβρυα στο τρυβλίο έκπλυσης σηκώνοντας τα έμβρυα 2-3 φορές και μετακινώντας τα σε ελάχιστο όγκο του προθερμασμένου MHM-C μέσα στην υποδοχή.
6. Μετά την έκπλυση, τα έμβρυα είναι έτοιμα για μεταφορά μέσα στην ασθενή.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Φυλάξτε τις κλειστές φιάλες στο ψυγείο, σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

Μην καταψύχετε και μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 39 °C.

Διάρκεια μετά το άνοιγμα της φιάλης:

Φιάλες των 100 mL και των 500 mL - Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός πέντε (5) εβδομάδων από το άνοιγμα, κατά τη φύλαξη στις συνιστώμενες συνθήκες των 2 °C έως 8 °C.

Φιάλη των 12 mL - Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός μίας (1) εβδομάδας από το άνοιγμα, κατά τη φύλαξη στις συνιστώμενες συνθήκες των 2 °C έως 8 °C.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

Η συσκευή αυτή προορίζεται για χρήση από προσωπικό εκπαιδευμένο στις διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Οι διαδικασίες αυτές περιλαμβάνουν την υποδεικνυόμενη εφαρμογή για την οποία προορίζεται η συσκευή αυτή. Η συσκευή δεν προορίζεται για χρήση σε διαδικασίες έκπλυσης ωοθυλακίων. Το μέσο αυτό δεν προορίζεται για χρήση σε διαδικασίες έκπλυσης ωοκυττάρων.

Η εγκατάσταση όπου θα χρησιμοποιηθεί αυτή η συσκευή είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της ιχνηλασιμότητας του προϊόντος και πρέπει να συμμορφώνεται με τους εθνικούς κανονισμούς που αφορούν την ιχνηλασιμότητα, όπου εφαρμόζεται.

Μη χρησιμοποιείτε καμία φιάλη μέσου που παρουσιάζει ενδείξεις σωματιδιακής όλης ή θολερότητας.

Το Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) θα πρέπει να πωματίζεται σφικτά όταν χρησιμοποιείται σε επωαστήρα CO₂, για την αποφυγή επιπέδων pH 7,0 ή λιγότερο.

Για να αποφύγετε προβλήματα με μόλυνση, χειριστείτε εφαρμόζοντας άσηπτες τεχνικές και, μετά την αφαίρεση από τη φιάλη, απορρίψτε τυχόν περίσσεια μέσου που παραμένει μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας.

Ε.Ε.: Εφαρμόζονται τα τυπικά μέτρα πρόληψης λοιμώξεων από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν παρασκευαστεί από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα και περιλαμβάνουν την επιλογή των δοτών, τη διαλογή μεμονωμένων δωρεών και τη δημιουργία δεξαμενών πλάσματος για συγκεκριμένους δείκτες λοίμωξης, καθώς και η συμπερίληψη αποτελεσματικών βημάτων κατά την παρασκευή για την αδρανολογή/αφαίρεση των ιών. Παρόλα αυτά, όταν χορηγούνται ιατροφαρμακευτικά προϊόντα που έχουν παρασκευαστεί από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί εντελώς η πιθανότητα μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Αυτό ισχύει επίσης και για άγνωστους ή νεοεμφανιζόμενους ιούς και άλλους παθογόνους μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν αναφορές αποδεδειγμένης μετάδοσης ιών με αλβουμίνη η οποία έχει παρασκευαστεί με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, μέσω των καθιερωμένων διαδικασιών. Συνιστάται ιδιαίτερος, κάθε φορά που χορηγείται MHM-C σε έναν ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να διαπρεθεί ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

Η.Π.Α.: Το MHM-C περιέχει ανθρώπινη αλβουμίνη ορού (HSA). Το υλικό ανθρώπινης προέλευσης το οποίο χρησιμοποιείται στην παρασκευή του προϊόντος αυτού έχει ελεγχθεί με εγκκεκριμένα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) kit και έχει βρεθεί ότι δεν ανιχνεί σε αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) και σε αντισώματα κατά του ιού ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ωστόσο, καμία μέθοδος ελέγχου δεν προσφέρει πλήρη διασφάλιση ότι τα προϊόντα ανθρώπινης προέλευσης δεν είναι μολυσματικά. Ο χειρισμός όλων των υλικών ανθρώπινης προέλευσης πρέπει να γίνεται σαν να είναι δυνατόν να μεταδώσουν λοίμωξη, εφαρμόζοντας τις γενικές προφυλάξεις. Οι δότες του αρχικού υλικού έχουν επίσης εξεταστεί για νόσο Creutzfeldt-Jakob (CJD).

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ

Το προϊόν περιέχει θειική γενταμικίνη. Θα πρέπει να λαμβάνονται οι απαραίτητες προφυλάξεις για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής δεν έχει ευαισθησία στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό.

ČEŠTINA

UPOZORNĚNÍ PRO EU: Pouze pro profesionální použití.

INDIKACE PRO POUŽITÍ

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) je určeno k použití při postupech asistované reprodukce, které zahrnují manipulaci s lidskými gametami nebo embryi. MHM-C je konkrétně indikováno pro použití jako médium pro odběr oocytů při postupech aspirace ovariálních folikulů (nikoliv k proplachování ovariálních folikulů), promývání spermií před postupy oplodnění IVF a ICSI a k přenosu embrya do dělohy při postupech přenosu embryí.

POPIS PROSTŘEDKU

MHM-C je dvojitě pufovaný roztok (HEPES a MOPS). MHM obsahuje lidský sérový albumin (HSA) k celkové konečné koncentraci proteinů 5 mg/ml a antibiotikům gentamicin-sulfát (9,5 µg/ml).

SLOŽENÍ:

Soli a ionty	Energetické substráty
Fosforečnan draselný	Mléčnan sodný
Chlorid sodný	Pyruvát sodný
Chlorid draselný	Glukóza
Chlorid vápenatý	Zdroj proteinů
Síran hofečnatý	Lidský sérový albumin
Aminokyseliny	Antibiotikum
Glycin	Gentamicin-sulfát
Taurin	
Pufr	Indikátor pH
HEPES	Fenolová červen
Hydrogenuhlíčan sodný	Voda
MOPS	V kvalitě vody pro injekci

ZAJIŠTĚNÍ KVALITY

MHM-C je manipulační médium, jež je filtrováno přes membránu a asepticky zpracováno podle výrobních metod, které byly validovány pro úroveň zajištění sterility (SAL) 10⁻³.

Každá šarže MHM-C je testována na:

- endotoxin testem Limulus Amebocyte Lysate (LAL) (≤ 1,00 EU/ml),
- biokompatibilitu testem na myších embryích (jednobuněčné při ≥ 80 % expandované blastocystě 96 h),
- sterilitu aktuálně používaným testem na kontrolu sterility podle lékopisu USA <71>,
- přežití lidských spermií testem Human Sperm Survival Assay (HSSA) (≥ 70 % motility po 24 hodinách).

Všechny výsledky jsou uvedeny v analytickém certifikátu k příslušné šarži, který je k dispozici na vyžádání.

PUFRAČNÍ SYSTÉM

MHM-C používá puфраční systém sestávající z kombinace HEPES (kyselina N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonová), MOPS (kyselina 3-morfolinpropan-1-sulfonová) a hydrogenuhlíčitanu sodného. Tento puфраční systém zajišťuje udržování pH v rámci fyziologického rozsahu (7,2 až 7,4) a nevyžaduje použití CO₂ inkubátoru.

SUPLEMENTACE PROTEINŮ

MHM-C obsahuje 5 mg/ml HSA. Suplementace proteinů před použitím není potřeba.

NÁVOD K POUŽITÍ

Níže uvádíme obecné postupy pro indikace pro použití MHM-C.

Promývání spermií:

Obecný postup pro vymývání spermií z okolní semenné tekutiny:

- Vytemperujte médium na pokojovou teplotu nebo na 37 °C.
- Nechte sperma zkvalnit při pokojové teplotě po dobu 20 až 30 minut.

- Aseptickým postupem přeneste zkvalněné sperma do sterilní 10ml kónické centrifugační zkumavky a přidejte 2× až 3× větší objem MHM-C o pokojové teplotě (např. na 2ml vzorek spermatu je potřeba 4 až 6 ml média). Pokud bude objem směsi spermií a média větší než 5 ml, rozdělte ji do dvou sterilních kónických centrifugačních zkumavek. Minimalizaci objemu na 4–6 ml na jednu zkumavku se maximalizuje sběr spermií. Vzorky s vysokou viskozitou mohou vyžadovat další zpracování, aby se zabezpečil sběr všech spermií. (Viz část Zvláštní okolnosti zpracování).
- Odstředte zkumavky při okolní teplotě po dobu 10 minut při použití gravitační síly 200–300× g.
- Pomocí sterilní pipety aspiraci odstraňte a zlikvidujte supernatant nad peletem spermií. Spermie potom resuspendujte šetrným cvrknáním ukazovátkem na vnější stěnu zkumavky. (Poznámka: Pro tento krok nepoužívejte třepačku vortex.) Resuspendujte spermie v 1 až 2 ml čerstvého média, znovu zazátkujte a opatrně promíchejte převrácením. Vzorky, které byly rozděleny pro první krok odstředění, se nyní znovu smíchají do jedné zkumavky.
- Znovu odstředte jako v kroku 4.
- Pomocí sterilní pipety odstraňte a zlikvidujte supernatant a resuspendujte pelet spermií opatrným ručním třepáním. Přidejte čerstvé médium na konečný objem 0,5 ml. Spermie jsou připravené pro postupy asistované reprodukce. (Poznámka: Celkový objem nepravidní dělohy je 15–56 ml).

ZVLÁŠTNÍ OKOLNOSTI ZPRACOVÁNÍ

Zpracování vysoce viskózního vzorku spermatu:

Některé vzorky mají přirozeně vysokou viskozitu i po zkvalnění. Tyto vzorky mají konzistenci hustého sirupu a jejich zpracování může být velmi obtížné.

- Po přidání média k ejakulátu aspirujte a pozvolna vystříknete směs při použití injekční stříkačky a jehly velikosti 18 G. Tím se „odstříhne“ určité množství viskózního slizu.
- Pro první krok odstředování omezte množství směsi média a spermií z kroku 3 na 5 ml na centrifugační zkumavku.
- Pokud po předběžném zpracování vzorku pomocí jehly a injekční stříkačky (krok 1) spermie nevytvářejí pelet normálním způsobem (spermie se jeví jako zakalená vlákna přilepená ke spodní části centrifugační zkumavky), opatrně aspirujte co největší množství supernatantu bez narušení zakalených spermiových vláken pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky. Toho lze dosáhnout přitisknutím zkosené strany jehly těsně na stěnu centrifugační zkumavky a pomalým zahájením aspirace z horní části zkumavky směrem dolů. Po odstranění co možná největšího množství supernatantu přidejte 2 až 3 ml čerstvého média. Zopakujte postup natažení směsi injekční stříkačkou s jehlou velikosti 18 G. Znovu odstředte směs. Po druhém zpracování by spermie měly vytvořit pelet normálně.
- Při následných odběrech vzorků je třeba požádat pacienta, aby poskytl rozdělený ejakulát, čímž se minimalizuje viskóza částí vzorku bohaté na spermie.

Odběr oocytů (nikoliv k proplachování ovariálních folikulů):

MHM-C lze suplementovat heparinem ověřené farmaceutické kvality (2,5–10 jednotek/ml) ke snížení srážlivosti folikulárních aspirátů s obsahem krve.

- Vytemperujte MHM-C na pokojovou teplotu nebo na 37 °C.
- Odebrané folikulární aspiráty je třeba přenést do prázdné sterilní misky.
- Identifikujte oocyty a odeberte je co nejdříve z folikulární tekutiny k prevenci možné kontaminace krví pomocí sterilních pipet předem propláchnutých MHM-C.

- Propláchněte oocyty v předehřátém MHM-C.
- Umístěte oocyty do ekvilibrovaného kulivačního média k další manipulaci.

Přenos embryí:

Přeneste embrya z kulivačního média 3. nebo 5. den:

3. nebo 5. den po vyhodnocení vývoje embryí vytemperujte MHM-C na pokojovou teplotu nebo na 37 °C.
- Pro každou sadu embryí připravte jednu sterilní promývací misku obsahující předehřáté MHM-C.
- 1,0 ml předehřátého MHM-C dejte do jamky sterilní misky s 1 jamkou.
- Umístěte promývací misku na ohřivanou plochu.
- Embrya v promývací misce omyjte tak, že každé 2–3× uchopíte a pohybujete jimi v minimálním objemu předehřátého MHM-C v jamce.
- Po omytí jsou embrya připravena na přenos do těla pacientky.

PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ A STABILITA

Neotevřené lahve uchovávejte v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C.

Nezmrazujte a nevystavujte teplotám vyšším než 39 °C.

Trvanlivost po otevření lahve:

100ml a 500ml lahve – výrobek se musí použít do pěti (5) týdnů po otevření, pokud se skladuje při doporučených podmínkách od 2 °C do 8 °C.

12ml lahev – výrobek se musí použít do jednoho (1) týdne po otevření, pokud se skladuje při doporučených podmínkách od 2 °C do 8 °C.

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ A VAROVÁNÍ

Tento prostředek je určen k použití pracovníky školenými v postupech asistované reprodukce. Tyto postupy zahrnují zamýšlenou aplikaci, pro kterou je prostředek určený. Toto médium není určeno k použití při proplachování ovariálních folikulů. Toto médium není určeno k použití při proplachování oocytů.

Za sledovatelnost prostředku a dodržování platných státních předpisů týkajících se sledovatelnosti odpovídá podle situace zdravotnické zařízení, v němž je prostředek používán.

Nepoužívejte žádnou lahev s médiem, které obsahuje částechky nebo je zakalené.

Pokud bude Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) používáno v CO₂ inkubátoru, musí být těsně uzavřené, aby se předešlo pH hodnotě 7,0 nebo nižší.

Aby se zabránilo problémům s kontaminací, dodržujte při manipulaci aseptické postupy a po provedení procedury zlikvidujte případný zbytek média odebraného z lahve.

EU: Standardní opatření k prevenci infekcí při používání léčivých přípravků získávaných z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, screening jednotlivých darovaných produktů a sdružené plazmy na přítomnost specifických markerů infekcí a zařazení účinných kroků k inaktivaci/ odstranění virů do výrobního postupu. Navzdory tomu nelze při podávání léčivých přípravků získaných z lidské krve nebo plazmy možnost přenosu infekčních činitelů zcela vyloučit. To se také týká neznámých či nově objevených virů a jiných patogenů. U albuminu vyráběného zavedenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu nebyly hlášeny žádné případy prokázaného přenosu virů. Pokaždé, když je pacientovi podán MHM-C, důrazně doporučujeme zapsat jeho název a číslo šarže, aby byla zachována souvztažnost mezi pacientem a šarží přípravku.

USA: MHM-C obsahuje lidský sérový albumin (HSA). Lidský zdrojový materiál použitý k přípravě tohoto výrobku byl testován soupravami schválenými FDA a shledán nereaktivním vůči protilátkám proti viru hepatitidy C (HCV) a viru lidské imunodeficiency (HIV). Žádná zkušební metoda však nemůže zcela zaručit, že přípravky získávané z lidských zdrojů nejsou infekční. Se všemi materiály

z lidských zdrojů zacházejte, jako by u nich byla možnost přenosu infekce, a zachovávejte všeobecná bezpečnostní opatření. Dárci zdrojového materiálu také prošli screeningem na Creutzfeldt-Jakobovu nemoc.

KONTRAINDIKACE

Výrobek obsahuje gentamicin-sulfát. Vhodným preventivním postupem ověřte, že pacient není senzitivní na toto antibiotikum.

REGEL FOR EU: Kun til professionel brug.

INDIKATIONER FOR ANVENDELSE

Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) er beregnet til brug ved assisteret reproduktionsprocedurer, der involverer manipulation af humane gameter eller embryoer. MHM-C er specifikt indiceret til brug som medium til udtagning af oocytter under aspiration af ægfollikler (ikke til skylning af ægfollikler), oprensning af sæd inden IVF- og ICSI-fertiliseringsprocedurer og til transport af embryoet til uterus under embryotransferering.

BESKRIVELSE AF PRODUKTET

MHM-C er en dobbeltbufferet opløsning (HEPES og MOPS). MHM indeholder humant serumalbumin (HSA) til en endelig samlet proteinkoncentration på 5 mg/ml og antibiotikummet gentamicinsulfat (9,5 µg/ml).

SAMMENSÆTNING:

<u>Salte og ioner</u>	<u>Energisubstrat</u>
Kaliumfosfat	Natriumlaktat
Natriumklorid	Natriumpyruvat
Kaliumklorid	Glukose
Kalciumklorid	<u>Proteinkilde</u>
Magnesiumsulfat	Humant serumalbumin
<u>Aminosyrer</u>	<u>Antibiotikum</u>
Glycin	Gentamicinsulfat
Taurin	<u>pH-indikator</u>
<u>Buffer</u>	Rød fenol
HEPES	<u>Vand</u>
Natriumbikarbonat	Af kvalitet til
MOPS	injektionsvæske

KVALITETSSIKRING

MHM-C er et håndteringsmedium, der er membranfiltreret og aseptisk fremstillet iht. procedurer, som er blevet valideret og opfylder et sterilitetssikringsniveau (SAL) på 10^{-3} .

Hvert MHM-C-parti er testet for:

- Endotoxin med Limulus Amebocyte Lysate- (LAL) metoden ($\leq 1,00$ EU/ml)
- Biokompatibilitet ved analyse af museembryo (éncellet ved ≥ 80 % ekspanderet blastocyst 96 t)
- Sterilitet med den aktuelle United States Pharmacopeia-test (USP) $<71>$
- Human Sperm Survival Assay (HSSA) (≥ 70 % motilitet efter 24 t)

Alle resultater rapporteres på et partispecifikt analysecertifikat (Certificate of Analysis), som kan fås efter anmodning.

BUFFERSYSTEM

MHM-C bruger et buffersystem bestående af en kombination af HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsyre), MOPS (3 morfolinoopropan-1-sulfonsyre) og natriumbikarbonat. Dette buffersystem giver vedligeholdelse af pH-værdien for det fysiologiske område (7,2-7,4) og kræver ikke brug af en CO₂-inkubator.

PROTEINTILFØRSEL

MHM-C indeholder 5 mg/ml HSA. Proteintilførsel er ikke nødvendig inden brug.

BRUGSANVISNING

Følgende er generelle procedurer for indikationer for anvendelse af MHM-C.

Oprensning af sæd:

Den generelle procedure for oprensning af sæd fra den omgivende sædvæske omfatter:

1. Bring mediet til stuetemperatur eller 37 °C.
2. Lad sæden blive flydende ved stuetemperatur i 20-30 minutter.
3. Anvend aseptisk teknik, og overfør den flydende sæd til et steril, konisk 10 ml centrifugerør, og tilsæt 2-3 volumener stuetempereret MHM-C (f. eks. kræver 2 ml sædprøve 4-6 ml medium). Hvis volumenen af blandingen af sæd og medium er større end 5 ml, skal den fordeles i to sterile koniske centrifugerør. Ved at minimere volumenen pr. rør til 4-6 ml,

maksimeres restitutionen af sæd. Prøver med høj viskositet kan nødvendiggøre yderligere behandling for at sikre total restitution af sæden. (Se afsnittet Overvejelser vedrørende specialbehandling).

4. Centrifuger rørene ved stuetemperatur i 10 minutter ved en g-påvirkning på 200-300 × g.
5. Brug en steril pipette, og fjern og kasser supernatanten over "sædpellet" ved aspiration. Sædcellerne skal dernæst resuspenderes ved forsigtigt at knipse udvendigt på røret med pegefingeren. (Bemærk: Brug ikke en vortexmixer til dette trin). Resuspender sæden i 1-2 ml friskt medium, sæt låget på igen og bland forsigtigt ved inversion. Prøver, som blev fraktioneret ved det første centrifugeringstrin, skal nu kombineres igen i ét rør.
6. Centrifuger igen som i trin 4.
7. Brug en steril pipette til at fjerne og bortskaffe supernatanten. Resuspender forsigtigt sædcellerne (pellet) vha. manuel omrystning. Tilsæt friskt medium til en endelig volumen på 0,5 ml. Sædcellerne er klar til assisteret reproduktionsbehandling. (Bemærk: Den totale volumen af den ikke-gravide uterus er 15-56 ml).

OVERVEJELSER VEDRØRENDE

SPECIALBEHANDLING

Behandling af sædprøven med høj viskositet:

Nogle prøver har en naturlig høj viskositet, selv efter likvefaktion. Disse prøver har samme konsistens som tyk sirup og kan være blandt de vanskeligste at behandle.

1. Når mediet er tilsat til et ejakulat, aspireres og udstødes blandingen forsigtigt vha. en 18 G nål og en sprøjte. Dette vil "splitte" noget af det viskøse slim ad.
2. Begræns mængden af blandingen af medium og sæd fra trin 3 til 5 ml pr. centrifugerør til første centrifugeringstrin.
3. Hvis prøven er blevet forbehandlet med nål og sprøjte (trin 1), og sædcellerne ikke samler sig på normal vis (sædcellerne vil se ud som en uklar trævlforbundet til bunden af centrifugerøret), skal så meget som muligt af supernatanten aspireres med en steril nål og sprøjte, uden at den uklare trævlf af sædceller ødelægges. Det kan gøres ved at holde nålespidsens skrånkant fast ind mod indersiden af centrifugerøret og langsomt starte aspiration fra toppen af røret og nedefter. Når så meget som muligt af supernatanten er fjernet, tilsættes 2 eller 3 ml friskt medium. Gentag processen med at trække blandingen gennem 18 G nålen og sprøjten. Centrifuger blandingen igen. Sædcellerne skal samle sig (pellet) på normal vis efter anden behandling.
4. Ved efterfølgende prøveindsamling skal patienten bedes om at aflevere et opdelt ejakulat, som kan minimere viskositeten i den sædricke del af prøven.

Udtagning af oocytter (ikke til skylning af ægfollikler):

MHM-C kan tilsættes kvalitetstestet farmaceutisk heparin (2,5-10 enheder/ml) for at reducere koagulation af follikelpunktat, der indeholder blod.

1. Bring MHM-C til stuetemperatur eller 37 °C.
2. Det udtagne follikelpunktat skal overføres til en tom, steril skål.
3. Identifier oocytterne, og fjern dem fra follikelvæsken og mulig kontamination med blod ved brug af sterile pipetter, der er skyllet med MHM-C.
4. Skyl oocytterne i opvarmet MHM-C.
5. Anbring oocytterne i et ækvilibreret dyrkningsmedium til videre håndtering.

Embryotransferering:

Overfør embryoer fra dyrkningsmedium på 3. eller 5. dag:

1. På 3. eller 5. dag efter vurdering af embryoernes udvikling bringes MHM-C til stuetemperatur eller 37 °C.
2. Forbered én steril vaskeskål med forvarmet MHM-C for hvert sæt embryoer.

3. Anbring 1,0 ml af det forvarmede MHM-C i brønden på en steril skål med 1 brønd.
4. Stil vaskeskålen på et opvarmet objektbord.
5. Vask embryoerne i vaskeskålen ved at tage dem op 2-3 gange og bevæge dem rundt i en minimal mængde af det forvarmede MHM-C i brønden.
6. Efter vask er embryoerne klar til transferering til patienten.

ANVISNINGER FOR OPBEVARING OG STABILITET

Uåbnede flasker opbevares i køleskab ved 2-8 °C.

Må ikke fryses eller udsættes for temperaturer over 39 °C.

Holdbarhed efter flaskens åbning:

100 ml og 500 ml flasker – produktet skal anvendes inden for fem (5) uger fra åbning ved opbevaring under de anbefalede forhold på 2-8 °C.

12 ml flaske – produktet skal anvendes inden for en (1) uge fra åbning ved opbevaring under de anbefalede forhold på 2-8 °C.

FORHOLDSREGLER OG ADVARSLER

Dette produkt er beregnet til brug af personale, der er uddannet i assisteret reproduktionsprocedurer. Disse procedurer inkluderer den anvendelse, som produktet er beregnet til. Dette produkt er ikke beregnet til brug ved skylning af ægfollikler. Dette medium er ikke til brug ved skylning af oocytter.

Den institution, som bruger produktet, er ansvarlig for at opretholde sporbarheden af produktet og skal, hvor det er muligt, overholde gældende, nationale bestemmelser for sporbarhed.

Anvend ikke en flaske med medium, der indeholder partikler eller er uklar.

Låget på Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) skal sidde tæt til, hvis det skal bruges i en CO₂-inkubator, for at undgå pH-værdier på 7,0 eller derunder.

Undgå problemer med kontamination ved at bruge aseptiske teknikker. Efter åbning bortskaffes eventuelt overskydende medium i flasken efter endt procedure.

EU: Standardforanstaltninger til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler tilberedt ud fra humant blod eller plasma, inkluderer udvælgelse af donorer, screening af individuelle donationer og plasmapools for specifikke infektionsmarkører og inklusion af effektive fremstillingsprocedurer mhp. inaktivering/fjernelse af vira. På trods af dette kan risikoen for overførsel af smittefarlige stoffer ikke helt udelukkes ved administration af lægemidler, der er fremstillet af humant blod eller plasma. Dette gælder også for ukendte eller nye vira og andre patogener. Der foreligger ingen rapporter om dokumenterede virusoverførsler med albumin fremstillet ifølge specifikationerne i Den Europæiske Farmakopé ved hjælp af etablerede processer. Det anbefales kraftigt at registrere produktets navn og batchnummer, hver gang MHM-C gives til en patient, for at opretholde et link mellem patienten og produktets batch.

USA: MHM-C indeholder humant serumalbumin (HSA). Humant kildemateriale, som er anvendt til fremstilling af dette produkt, er blevet testet med analysesæt, der er licenseret af FDA (fødevarer- og lægemiddelstyrelsen i USA) og er fundet ikke-reaktivt over for antistoffer mod hepatitis C (HCV) og antistoffer mod human immunodefektvirus (HIV). Ingen testmetode kan imidlertid helt garantere, at produkter, som er afledt af humant kildemateriale, ikke er smittefarlige. Håndter alt humant kildemateriale som værende smittefarligt, og overhold de universelle forholdsregler. Donorerne af kildematerialet er også blevet screenet for Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD).

KONTRAINDIKATION

Dette produkt indeholder gentamicinsulfat. Passende forholdsregler skal overholdes for at sikre, at patienten ikke er sensibiliseret mod dette antibiotikum.

SUOMI

EU-VAROITUS: Vain ammattikäyttöön.

KÄYTTÖAIHE

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) on tarkoitettu avusteisiin lisääntymismenetelmiin, joihin liittyy ihmisen gameettiin tai alkioiden manipulointia. MHM-C on erityisesti tarkoitettu oosyyttien keruuliukseksi munarakkuloiden aspiraatiomenetelmien (ei munarakkuloiden huuhtelun) aikana, siittiöiden pesemiseen ennen koeputki- ja mikrohedelmöitysmenetelmiä sekä alkion kohtuun siirtämiseen (alkionsiirtomenetelmien aikana).

VÄLINEEN KUVAUS

MHM-C on kaksoispuskuroitu liuos (HEPES ja MOPS). MHM sisältää ihmisen seerumialbumiinia (HSA) lopullisessa proteiinien kokonaisspitoisuudessa 5 mg/ml sekä gentamysiinsulfaatti-antibioottia (9,5 µg/ml).

KOOSTUMUS:

Suolat ja ionit	Energiasubstraati
kaliumposfaatti	natriumlaktaatti
natriumkloridi	natriumpyruvaatti
kaliiumkloridi	glukoosi
kalsiumkloridi	Proteiinin lähde
magnesiumsulfaatti	ihmisen seerumialbumiini
Aminohapot	Antibiootti
glysiini	gentamysiinsulfaatti
tauriini	pH-indikaattori
Puskuri	fenolipuna
HEPES	Vesi
natriumbikarbonaatti	injektionesteisiin tarkoiteten veden laatuinen
MOPS	

LAADUNVARMENNUS

MHM-C on käsittelyliuos, joka on kalvosuodatettu ja aseptisesti käsitelty valmistusmenetelmällä, jotka on validoitu vastaamaan steriiliystasoa (SAL) 10³.

Kukainen MHM-C-erä testataan seuraavilla testeillä:

- endotoksiini Limulus Amebocyte Lysate (LAL) -menetelmällä (≤ 1,00 EU/ml)
- biologinen yhteensopivuus hiiren alkio määräyksellä (yksi solu laajenee ≥ 80-prosenttisesti blastokysteiksi 96 h:n kohdalla)
- steriiliys nykyisellä USP-steriilistystellä <71>
- ihmisen siittiöiden eloonjäämismääritys (HSSA) (≥ 70 %:n motiiliteetti 24 h:n kohdalla).

Kaikki koetulokset ilmoitetaan eräkohtaisesti analyysitodistuksessa, joka on pyynnöstä saatavissa.

PUSKURIJÄRJESTELMÄ

MHM-C-liuoksessa on puskurijärjestelmä, jossa on yhdistettynä HEPES-puskuria (N-2-hydroksietyyli-piperatsiini-N'-2-etaanisulfonihappoa), MOPS-puskuria (3-morfolinopropaani-1-sulfonihappoa) ja natriumbikarbonaattia. Tämä puskurijärjestelmä tarjoaa pH:n ylläpidon fysiologisissa rajoissa (7,2–7,4) eikä edellytä CO₂-lämpökaapin käyttöä.

PROTEINIINTÄYDENNYS

MHM-C sisältää 5 mg/ml HSA:ta. Mitään proteiiniäydennystä ei tarvita ennen käyttöä.

KÄYTTÖOHJEET

Seuraavassa annetaan MHM-C-liuoksen käyttöaiheita vastaavat yleiset toimenpiteet.

Siittiöiden pesu:

Seuraavassa on yleiskuvaus siittiöiden pesumenettelystä, jolla siittiöt eristetään niitä ympäröivästä siemennesteestä:

- Lämmitä elatusaine huoneenlämpöön 37 °C.
- Anna siemennesteen nesteytyä huoneenlämmössä 20–30 minuutin ajan.
- Siirrä aseptista menettelyä käyttäen nestemäinen siemenneste steriiliin 10 ml:n kartiopohjaiseen sentrifugiputkeen ja lisää siihen 2–3-kertainen tilavuus huoneenlämpöistä MHM-C-liuosta

(esimerkiksi 2 ml:n spermanäytteeseen tarvitaan 4–6 ml liuosta). Jos siemennesteen ja liuoksen seoksen tilavuus on suurempi kuin 5 ml, jaa kahteen steriiliin kartiomaiseen sentrifugiputkeen. Käytä putkea kohden pientä 4–6 ml:n tilavuutta, jolloin siittiöiden talteenotto on mahdollisimman suurta. Erittäin viskoosit näytteet saattavat edellyttää lisäkäsittelyä siittiöiden täydellistä talteenottoa varten. (Katso kohta Erittäiset käsittelynäkökohdat.)

- Sentrifugoi putkia ympäristön lämpötilassa 10 minuuttia kiihtyvyydellä 200–300 × g.
- Käytä steriiliä pipettiä ja poista ja hävitä siittiöpelletin päällä oleva supernatanti aspiromalla. Siittiöt ovat sitten suspendoitava uudelleen varovasti putkea ulkoapäin etusormella napsauttamalla. (Huomautus: Älä käytä Vortex-sekoitinta tässä vaiheessa.) Suspendoi siittiöt uudelleen 1–2 ml:ssa tuoretta elatusainetta, sulje putki uudelleen ja sekoita kevyesti ylösalaisin kääntämällä. Ensimmäistä sentrifugointia varten jaetut näytteet tulee nyt yhdistää samaan putkeen.
- Sentrifugoi valmiste uudelleen kuten vaiheessa 4.
- Käytä steriiliä pipettiä ja poista ja hävitä supernatantti. Suspendoi siittiöpelletti varovasti uudelleen käsin ravistelemalla. Lisää tuoretta elatusainetta, kunnes lopputilavuus on 0,5 ml. Siittiöt ovat nyt valmiina avusteisia lisääntymismenetelmiä varten. (Huomautus: Kohdun normaali kokonaistilavuus [ei raskauden aikana] on 15–56 ml).

ERITYISET KÄSITTELYNÄKÖKOHDAT

Erittäin viskoosin spermanäytteen käsittely:

Jotkin näytteet ovat luonnostaan erittäin viskooseja nesteytyksen jälkeenkin. Näiden näytteiden rakenne muistuttaa paksua siirappia, ja niiden käsittely voi olla vaikeinta.

- Kun elatusaine on lisäty ejakulaattiin, aspiroi ja työnnä seos varovasti 18 G:n neulan läpi ruiskuun. Tämä käsittely leikkaaa osan viskoosista limasta.
- Rajoita vaiheen 3 liuoksen ja siittiönesteen seos 5 ml:aan sentrifugiputkea kohti ensimmäistä sentrifugointivaihetta varten.
- Jos neulalla ja ruiskulla tehtävän näytteen esikäsitteilyn (vaihe 1) jälkeenkään siittiöt eivät muodosta pellettä tavalliseen tapaan (siittiöt näyttävät samealla säikeellä, joka on kiinnittynyt sentrifugiputken pohjaan), aspiroi steriilillä neulalla ja ruiskulla varovasti niin paljon supernatanttia kuin mahdollista sameaa siittiösiäiettä rikkomatta. Tämä voidaan tehdä pitämällä neulan särmäreunaa lujasti sentrifugiputken seinämää päin ja aloittamalla aspiratio hitaasti putken ylösasta alaspäin. Kun mahdollisimman paljon supernatanttia on poisitettu, lisää 2–3 ml tuoretta elatusainetta. Toista menetelmä, jossa seos vedetään 18 G:n neulan läpi ruiskuun. Sentrifugoi seos uudelleen. Toisen käsittelyn jälkeen siittiöiden pitäisi muodostaa pelletti tavalliseen tapaan.
- Seuraavien näytteenottojen yhteydessä potilasta on pyydyttävä antamaan ejakulaatti kahdessa osassa, sillä tämä vähentää näytteen runsassiittöisen osuuden viskositeettia.

Oosyyttien kerääminen (ei munarakkuloiden huuhtelemiseen):

MHM-C-liuosta voidaan täydentää laadultaan testatulla farmaseuttisen laadun hepariinilla (2,5–10 yksikköä/ml) verta sisältävien munarakkula-aspiraattien hyytymisen vähentämiseksi.

- Lämmitä MHM-C huoneenlämpöön tai 37 °C:seen.
- Kerätyt munarakkula-aspiraatit on siirrettävä tyhjälle, steriilille maljalle.
- Tunnista oosyytit ja poista ne munarakkulanesteestä ja mahdollisesta verikontaminaatiosta steriileillä pipeteilla, jotka on esihuuhdeltu MHM-C-liuoksella.
- Huuhtele oosyytit ennalta lämmitetyssä MHM-C-liuoksessa.
- Aseta oosyytit tasapainotettuun elatusaineeseen lisäkäsittelyä varten.

Alkionsiirto:

Siirrä alkiot elatusaineesta päivänä 3 tai päivänä 5:

- Päivänä 3 tai päivänä 5, alkioiden kehittymisen arvioimisen jälkeen, anna MHM-C-liuoksen lämmettä huoneenlämpötilaan tai 37 °C:seen.
- Aseta valmiiksi yksi steriili pesumalja, joka sisältää ennalta lämmitettyä MHM-C-liuosta, kullekin alkiosarjalle.
- Lisää 1,0 ml ennalta lämmitettyä MHM-C-liuosta steriiliin 1-kuoppaisen maljan kuoppaan.
- Aseta pesumalja lämmitetylle alustalle.
- Pese alkioita pesumaljassa poimimalla alkiot 2–3 kertaa ja liikuttelamalla niitä minimaalisessa määrässä ennalta lämmitettyä MHM-C-liuosta kuopan sisällä.
- Kun alkiot on pesty, ne ovat valmiina potilaaseen siirrettäväksi.

SÄILYTYSOHJEET JA STABILIIUS

Säilytä avaamattomat pullot jääkaapissa 2–8 °C:ssa.

Ei saa jäätyä eikä altistaa yli 39 °C:n lämpötiloille.

Säilyvyys pullon avaamisen jälkeen:

100 ml:n ja 500 ml:n pullot – tuote tulee käyttää viiden (5) viikon kuluessa pullon avaamisesta, kun sitä säilytetään suositusolosuhteissa 2–8 °C.

12 ml:n pullo – tuote tulee käyttää yhden (1) viikon kuluessa pullon avaamisesta, kun sitä säilytetään suositusolosuhteissa 2–8 °C.

VAROIMET JA VAROITUKSET

Tämä väline on tarkoitettu avusteisiin lisääntymismenetelmiin koulutetun henkilöstön käyttöön. Näihin menetelmiin kuuluu välineen käyttöaiheen mukainen tarkoitettu käyttö. Tätä välinettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi munarakkuloiden huuhtelutoimenpiteessä. Tätä liuosta ei ole tarkoitettu käytettäväksi oosyyttien huuhtelutoimenpiteissä.

Tämän välineen käyttäjälaitoksen vastuulla on säilyttää tuotteen jäljitettävyyis, ja laitoksen on noudatettava jäljitettävyyttä koskevia asianmukaisia kansallisia säännöksiä.

Älä käytä mitään liuospulloa, jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai se on sameaa.

Kun Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) -liuosta käytetään CO₂-lämpökaapissa, korkin tulee olla tiukasti suljettu, jotta väitetään pH-tason laskeminen arvoon 7,0 tai sen alle.

Käsittelyssä on käytettävä aseptista tekniikkaa kontaminaatio-ongelmien välttämiseksi. Kaikki pullosta otettu ylimääräinen liuos, mikä jää jäljelle toimenpiteen päätyttyä, on hävitettävä.

EU: Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkinnällisten tuotteiden käytöstä johtuvien infektioiden torjunnan vakiomenetelmiä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapolien seulonta spesifisten infektiomerkkiaineiden suhteen ja tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttäminen virusten inaktiivointia tai poistoa varten. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita käytettäessä ei voida kokonaan sulkea pois tartunnanaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta. Tämä koskee myös tuntemattomia tai kehittyviä viruksia ja muita patogeenejä. Mitään ilmoituksia todetuista virustartunnoista ei ole saatu Euroopan farmakopeamääritysten mukaisesti vakintuoneilla menetelillä valmistettuun albumiiniin liittyen. On erittäin suositeltavaa, että aina kun MHM-C-liuosta annetaan potilaalle, tuotteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta yhteys potilaan ja tuote-erän välillä säilyy.

USA: MHM-C-liuos sisältää ihmisen seerumialbumiinia (HSA). Tuotteen valmistuksessa käytetyn ihmisperäisen aineen on FDA:n lisensioimilla testipakkauksilla todettu olevan ei-reaktiivista hepatiitti C -viruksen (HCV) vasta-aineille ja ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) vasta-aineille. Mikään testausmenetelmä ei kuitenkaan tarjoa täydellistä

varmuutta siitä, että ihmisperäiset tuotteet eivät aiheuta tartuntaa. Käsittele kaikkea ihmisperäistä materiaalia yleisiä varotoimia noudattaen, ikään kuin se voisi aiheuttaa infektion. Lähdeaineiden luovuttajat on myös seulottu Creutzfeldt-Jakobin taudin (CJD) varalta.

VASTA-AIHE

Tuote sisältää gentamysiinsulfaattia. Tarkoituksenmukaisia varokeinoja tulee käyttää sen varmistamiseksi, ettei potilas ole herkistynyt kyseiselle antibiootille.

LATVISKI

ES BRĪDINĀJUMS: tikai profesionālai lietošanai.

LIETOŠANAS INDIKĀCIJA

Barotne „Multipurpose Handling Medium – Complete” (*MHM-C*) paredzēta lietošanai ar palīg līdzekļiem veicamās reproduktīvās procedūrās, kuras ietver manipulācijas ar cilvēka gametām un embrijiem. *MHM-C* ir īpaši indicēta lietošanai kā oocītu paņemšanas barotne olnīcu folikulu aspirācijas procedūrās (nav paredzēta olnīcu folikulu skalošanai), spermatozoīdu skalošanai pirms *IVF* un *ICSI* apaugļošanas procedūrām, kā arī embrija transportēšanai uz dzemdi embrija pārņemšanas procedūrās.

IERĪCES APRAKSTS

MHM-C ir duāls buferšķidrums (HEPES un MOPS). *MHM* satur cilvēka seruma albumīnu (*human serum albumin – HSA*), iegūstot 5 mg/ml galīgo kopējo proteīnu koncentrāciju, un antibiotiku gentamicīna sulfātu (9,5 µg/ml).

SASTĀVS

Sāļi un joni	Enerģijas substrāti
Kālija fosfāts	Nātrija laktāts
Nātrija hlorīds	Pirovīnogskābes nātrija sāls
Kālija hlorīds	Glikoze
Kalcija hlorīds	Proteīnu avots
Magnija sulfāts	Cilvēka seruma albumīns
Aminoskābes	Antibiotikas
Glicīns	Gentamicīna sulfāts
Taurīns	
Buferšķidrums	pH indikators
HEPES	Fenolsarkanais
Nātrija bikarbonāts	Ūdens
MOPS	Injekciju ūdens (<i>WFI</i>) kvalitāte

KVALITĀTES NODROŠINĀŠANA

MHM-C ir apstrādes barotne, kas filtrēta caur membrānu un aseptiski apstrādāta saskaņā ar apstiprinātām ražošanas procedūrām, kas atbilst sterilitātes garantijas līmenim (*sterility assurance level – SAL*) 10⁻³.

Katrai *MHM-C* partijai tiek pārbaudīts tālāk norādītais.

- Endotoksīni – ar *Limulus* amebocīta lizāta (LAL) metodi (≤ 1,00 EV/ml).
- Bioloģiskā sadarbība – ar peles embrija pārbaudi (no vienas šūnas ≥ 80 % paplašināja blastocistu 96 h laikā).
- Sterilitāte – ar pašreizējo ASV Farmakopejas (*USP*) sterilitātes testu <71>.
- Cilvēka spermatozoīdu izdzīvošanas pārbaude (*Human Sperm Survival Assay – HSSA*) (≥ 70 % no sākotnējā kustīguma pēc 24 stundām).

Visi rezultāti tiek ziņoti katrai partijai īpašā analīzes sertifikātā, kas ir pieejams pēc pieprasījuma.

BUFERSISTĒMA

MHM-C tiek izmantota bufersistēma, ko veido HEPES (N-2-hidroksietilpiperazīn-N'-2-etānsulfonskābe), MOPS (3 morfolīnpropān-1-sulfonskābe) un nātrija bikarbonāta kombinācija. Šī bufersistēma nodrošina pH līmeņa saglabāšanu fizioloģiskajām robežām atbilstošā diapazonā (no 7,2 līdz 7,4), un tai nav nepieciešama CO₂ inkubatora izmantošana.

PROTEĪNU PIEDEVAS

MHM-C satur 5 mg/ml *HSA*. Pirms lietošanas nav nepieciešama proteīna piedevu pievienošana.

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

Tālāk aprakstītas vispārējās procedūras *MHM-C* lietošanas indikācijām.

Spermatozoīdu skalošana

Tālāk aprakstīta vispārēja procedūra spermatozoīdu noskalošanai no ietverošā šķīduma.

1. Uzsildiet barotni līdz istabas temperatūrai vai 37 °C.
2. Ļaujiet, lai sperma 20–30 minūtes sašķīdinās istabas temperatūrā.

3. Aseptiskā veidā sašķīdināto spermu pārnesiet sterilā 10 ml koniskā centrifūgas stobriņā un pievienojiet 2–3 reizes lielāku daudzumu istabas temperatūras spermas skalošanas šķīduma *MHM-C* (piemēram, 2 ml spermas parauga nepieciešami 4–6 ml barotnes). Ja spermatozoīdu barotnes maisījuma daudzums pārsniedz 5 ml, sadaliet to divos sterilos konusveida centrifūgas stobriņos, samazinot katra stobriņa apjomu par 4–6 ml, tādējādi palielinot spermatozoīdu iegūšanu. Lielas viskozitātes paraugiem var būt nepieciešama turpmāka apstrāde, lai nodrošinātu spermatozoīdu pilnīgu atdzīvināšanu. (Skatīt sadaļu „Speciālās apstrādes apsvērumi”).
4. Stobriņus centrifūgējiet apkārtējās vides temperatūrā 10 minūtes ar smaguma spēka paātrinājumu 200–300 x g.
5. Aspirējot ar sterilu pipeti, noņemiet un likvidējiet supernatantu vīrs „spermatozoīda lodītes”. Tad atkārtoti suspendējiet spermatozoīdu, ar rādītājpirkstu viegli uzsitot pa stobriņu no ārpuses. (Piezīme: šai darbībai nelietojiet virpļmaisītāju.) Spermatozoīdu atkārtoti suspendējiet 1–2 ml svaigas barotnes, uzlieciet atpakal aizbāzni un sajauciet, uzmanīgi apvēršot. Pirmajai centrifūgēšanai frakcionētie paraugi tagad atkārtoti jākombinē vienā stobriņā.
6. Centrifūgējiet atkārtoti, kā aprakstīts 4. darbībā.
7. Ar sterilu pipeti noņemiet un likvidējiet supernatantu un uzmanīgi atkārtoti suspendējiet spermatozoīda lodīti, manuāli sakratot. Pievienojiet svaigu barotni, iegūstot galīgo tilpumu 0,5 ml. Spermatozoīdi ir gatavi ar palīg līdzekļiem veicamām reproduktīvajām procedūrām. (Piezīme: kopējais dzemdes tilpums, neesot grūtniecības stāvoklī ir 15–56 ml).

SPECIĀLĀS APSTRĀDES APSVĒRUMI

Ļoti viskozas spermas parauga apstrāde

Dažiem paraugiem piemīt dabiska, augsta viskozitāte, ar pēc sašķīdināšanas. Šiem paraugiem ir bieza sūriņa konsistence, tāpēc to apstrāde var būt no grūtākajām.

1. Pēc barotnes pievienošanas ejakulātam ar 18 G adatu un šļirci uzmanīgi aspirējiet un izvadiet maisījumu. Tādējādi tiks „nokniebta” daļa viskozo gļotu.
2. Pirmajai centrifūgēšanai 3. darbībā izmantojamo barotnes-spermatozoīdu maisījuma daudzumu katrā centrifūgas stobriņā ierobežojiet līdz 5 ml.
3. Ja pēc parauga pirmsapstrādes ar adatu un šļirci (1. darbība) spermatozoīds normāli neizveido „lodīti” (spermatozoīds izskatīsies kā „duļķaina šķiedra”, kas piestiprinājiesies centrifūgas stobriņa apakšdaļai), ar sterilu adatu un šļirci uzmanīgi aspirējiet tik daudz supernatanta, cik iespējams, nepārraujot „duļķaino spermatozoīda šķiedru”. To var izdarīt, cieši piespiežot adatas sīlpo galu centrifūgas stobriņa sienai un lēni sākot aspirēt no stobriņa augšas virzienā uz leju. Kad atdalīts tik daudz supernatanta, cik iespējams, pievienojiet 2 vai 3 ml svaigas barotnes. Atkārtojiet procedūru, ievelkot maisījumu caur 18 G adatu un šļirci. Centrifūgējiet maisījumu atkārtoti. Pēc otrās apstrādes spermatozoīdām normāli vajadzētu izveidot lodīti.
4. Turpmākai paraugu ņemšanai pacientam jālūdz nodalīt ejakulātu, kas mazinās ar spermatozoīdiem bagātīgās parauga daļas viskozitāti.

Oocītu paņemšana (nav paredzēts olnīcu folikulu skalošanai)

Lai samazinātu asinīs saturošā folikulu aspirāta recēšanu, *MHM-C* drīkst papildināt ar farmaceutiskās kategorijas heparīnu (2,5–10 vienības/ml), kura kvalitāte ir pārbaudīta.

1. Uzsildiet *MHM-C* līdz istabas temperatūrai vai 37 °C.
2. Savāktie folikulu aspirāti jāpārviesto uz tukšu sterilu trauku.
3. Identificējiet olšūnas un izņemiet tās no folikulu šķīduma un iespējamās asiņu kontaminācijas, izmantojot sterilas pipetes, kas iepriekš noskalotas ar *MHM-C*.

4. Skalojiet oocītus iepriekš uzsildītā *MHM-C*.
5. Ievietojiet oocītus stabilizētā kultivēšanas barotnē tālāki apstrādei.

Embriju pārņemšana

Pārnesiet embrijus no kultūras barotnes 3. vai 5. dienā.

1. 3. vai 5. dienā pēc embriju attīstības novērtēšanas uzsildiet *MHM-C* līdz istabas temperatūrai vai 37 °C.
2. Katram embriju traukam sagatavojiet vienu sterilu trauku, kas satur iepriekš uzsildītu *MHM-C*.
3. Ievietojiet 1,0 ml iepriekš uzsilīta *MHM-C* sterilā 1 šūnas trauka šūnā.
4. Novietojiet skalošanas trauku uz uzsilītas virsmas.
5. Noskalojiet embrijus skalošanai paredzētajā traukā, paceļot embrijus 2–3 reizes un minimālā apjomā pavirzot tos trauka šūnā, kurā atrodas iepriekš uzsilītais *MHM-C*.
6. Pēc embriju noskalošanas tie ir gatavi ievietošanai pacientē.

GLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI UN STABILITĀTE

Neatvērtas pudeles glabāt atdzesētas 2–8 °C temperatūrā. Nesaldēt un nepakļaut par 39 °C augstākas temperatūras iedarbībai.

Izmantojamība pēc pudeles atvēršanas

100 ml un 500 ml pudeles – produkts jāizlieto piecu (5) nedēļu laikā pēc atvēršanas, ja to glabā ieteicamajos apstākļos 2–8 °C temperatūrā.

12 ml pudele – produkts jāizlieto vienas (1) nedēļas laikā pēc atvēršanas, ja to glabā ieteicamajos apstākļos 2–8 °C temperatūrā.

PIESARDZĪBAS PASĀKUMI UN BRĪDINĀJUMI

Šī ierīce ir paredzēta lietošanai darbiniekiem, kas apguvuši ar palīg līdzekļiem veicamas reproduktīvās procedūras. Šīs procedūras ietver norādīto izmantošanu, kurai šī ierīce ir paredzēta. Šī ierīce nav paredzēta olšūnu folikulu skalošanas procedūrām. Šī barotne nav paredzēta oocītu skalošanas procedūrām.

Par produkta izsekojamības uzturēšanu atbild šīs ierīces lietotāja iestāde, kurai jāievēro valsts noteikumi par izsekojamību, ja tādi ir.

Nelietojiet nevienu barotnes pudeli, kurā redzamas daļiņas vai duļķes.

Lai nepieļautu pH līmeņa 7,0 vai zemāka veidošanos, lietojot CO₂ inkubatorā, visām „Multipurpose Handling Medium – Complete” (*MHM-C*) jābūt cieši noslēgtām.

Lai izvairītos no piesārņojuma radītām problēmām, rīkojieties aseptiskā veidā un pēc izliešanas no pudeles likvidējiet visu barotni, kas atlikusi pēc procedūras pabeigšanas.

ES: standarta pasākumi, lai novērstu infekcijas, ko izraisa no cilvēka asinīm vai plazmas izgatavoti medikamenti, ir donoru atlase, atsevišķu donoru materiālu un plazmas fondu skrīnings, lai noteiktu konkrētus infekcijas marķierus, un efektīvas ražošanas procesā iekļautas darbības, lai inaktivētu/atdalītu vīrusus. Neraugoties uz to, ievadot no cilvēka asinīm vai plazmas pagatavotus medikamentus, nevar pilnībā izslēgt infekciozu vielu pārņemšanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jaunatklātiem vīrusiem un citiem patogēniem. Nav ziņots par pierādītiem vīrusu pārņemšanas gadījumiem, lietojot albumīnu, kas izgatavots ar vispārārstlītiem paņēmiemieniem saskaņā ar Eiropas Farmakopejas specifiskācijām. Katru reizi pacientam ievadot *MHM-C*, stingri ieteicams pierakstīt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un produkta sēriju.

ASV: *MHM-C* satur cilvēka seruma albumīnu (*human serum albumin – HSA*). Cilvēka izcelsmes materiāls, kas izmantots šā produkta izgatavošanā, ir pārbaudīts ar FDA apstiprinātiem komplektiem, un konstatēts, ka tas nereaģē ar antivielām pret C hepatītu (HCV) un antivielām pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV). Tomēr neviena

pārbaudes metode pilnībā negarantē, ka no cilvēka izejmateriāla iegūti produkti nav infekciozi. Ar visiem cilvēka izcelsmes materiāliem rīkojieties tā, it kā tie spētu pārņest infekciju, ievērojot vispārējus piesardzības pasākumus. Izmantojamā materiāla donori tikusi pārbaudīti arī attiecībā uz Krcifeida–Jakoba slimību (*Creutzfeldt-Jakob Disease – KJS*).

KONTRINDIKĀCIJAS

Produkts satur gentamicīna sulfātu. Lai izvairītos no paaugstinātas pacienta jutības pret šo antibiotiku, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

NEDERLANDS

WAARSCHUWING (EU): Alleen voor professioneel gebruik.

INDICATIE VOOR GEBRUIK

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) is bedoeld voor gebruik bij geassisteerde voortplantingsprocedures waarbij gameet- of embryomanipulatie bij de mens plaatsvindt. MHM-C is specifiek geïndiceerd voor gebruik als een medium voor het ophalen van oöcyten tijdens ovariumfollikelaspiratie (niet voor spoelen van ovariumfollikels), het wassen van sperma vóór ivf- en ICSI-bevruchtingsprocedures en voor het overbrengen van het embryo naar de uterus tijdens embryotransferprocedures.

BESCHRIJVING VAN HET HULPMIDDEL

MHM-C is een dubbel gebufferde oplossing (HEPES en MOPS). MHM bevat menselijk serumalbumine (HSA) voor een totale eindconcentratie van 5 mg/ml eiwitten evenals het antibioticum gentamicinesulfaat (9,5 µg/ml).

SAMENSTELLING:

<u>Zouten en ionen</u>	<u>Energiesubstraten</u>
Kaliumfosfaat	Natriumlactaat
Natriumchloride	Natriumpyruvaat
Kaliumchloride	Glucose
Calciumchloride	<u>Eiwitbron</u>
Magnesiumsulfaat	Menselijk serumalbumine
<u>Aminozuren</u>	<u>Antibioticum</u>
Glycine	Gentamicinesulfaat
Taurine	<u>pH-indicator</u>
<u>Buffer</u>	Fenolrood
HEPES	<u>Water</u>
Natriumbicarbonaat	Farmaceutisch
MOPS	kwaliteitswater (WFI)

KWALITEITSBORGING

MHM-C is een hanteringsmedium dat membraangefilterd en op aseptische wijze verwerkt is volgens productieprocedures die zijn gevalideerd voor een Sterility Assurance Level (SAL) van 10⁻³.

Elke partij MHM-C is getest op:

- Endotoxine middels de Limulus Amebocyte Lysate (LAL)-methode (≤ 1,00 EU/ml)
- Biocompatibiliteit middels muiseembryoassay (eencellig met ≥ 80% geëxpandeerde blastocysten na 96 uur)
- Steriliteit middels de huidige Amerikaanse Farmacopie (USP) steriliteitstest <71>
- Menselijk spermaoverlevingsassay (HSSA) (≥ 70% motiliteit na 24 uur)

Alle resultaten worden gerapporteerd op een partijspecifiek analysecertificaat dat op verzoek beschikbaar is.

BUFFERSYSTEEM

MHM-C bevat een buffersysteem bestaande uit een combinatie van HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethaansulfonzuur), MOPS (3 morfolinopropan-1-sulfonzuur) en natriumbicarbonaat. Dit buffersysteem biedt pH-behoud binnen het fysiologische bereik (7,2 tot 7,4) en vereist geen gebruik van een CO₂-incubator.

TOEVOEGING VAN EIWITTEN

MHM-C bevat 5 mg/ml HSA. Toevoeging van eiwitten vóór gebruik is niet vereist.

GEBRUIKSAANWIJZING

Hieronder volgen algemene procedures voor de indicaties voor gebruik van MHM-C.

Spermawassen:

Hier volgt de algemene procedure voor het wassen van sperma uit het omringende zaadvocht:

1. Breng het medium op kamertemperatuur of 37 °C.
2. Laat het sperma gedurende 20 tot 30 minuten bij kamertemperatuur vloeibaar worden.
3. Breng het vloeibaar geworden sperma op aseptische wijze over naar een steriel, conisch 10ml-centrifugeerbuisje en voeg 2 tot 3 volumes van op

kamertemperatuur gebracht MHM-C toe (zo moet u bijvoorbeeld 4 tot 6 ml medium toevoegen aan een spermamonster van 2 ml). Als het volume van het sperma-mediummengsel meer dan 5 ml is, verdeelt u het mengsel over twee steriele conische centrifugeerbuisjes. Door het volume per buisje te beperken tot 4-6 ml, wordt het winnen van sperma geoptimaliseerd. Bij monsters met hoge viscositeit kan voor een volledige spermawinning verdere bewerking nodig zijn. (Zie het gedeelte 'Speciale bewerkingsoverwegingen'.)

4. Centrifugeer de buisjes bij omgevingstemperatuur gedurende 10 minuten met een g-kracht van 200-300 × g.
5. Aspireer met een steriele pipet het supernatant boven de 'spermapellet' en voer het af. Resuspendeer het sperma vervolgens door zachtjes met de wijsvinger tegen de buitenkant van het buisje te tikken. (NB: Gebruik voor deze stap geen vortexmenger.) Resuspendeer het sperma in 1 tot 2 ml vers medium, doe de dop er weer op en meng voorzichtig door middel van inversie. Monsters die voor de eerste centrifugeerstep werden gefractioneerd, moeten nu weer in één buisje worden gecombineerd.
6. Centrifugeer opnieuw zoals beschreven in stap 4.
7. Verwijder met een steriele pipet het supernatant en voer het af. Resuspendeer vervolgens de spermapellet voorzichtig door handmatig te schudden. Voeg vers medium toe tot een totaal volume van 0,5 ml. Het sperma is klaar voor geassisteerde voortplantingsprocedures. (NB: Het totale volume van de niet-zwangere uterus is 15-56 ml).

SPECIALE BEWERKINGSOVERWEGINGEN

Bewerking van zeer viskeuze spermamonsers:

Sommige monsters zijn van nature zeer viskeus, zelfs na vloeibaarmaking. Deze monsters hebben de consistentie van dikke stroop en behoren wellicht tot de moeilijkste te bewerken monsters.

1. Nadat het medium aan een ejaculaat is toegevoegd, aspireert en verwijdert u het mengsel voorzichtig met een injectiespuit en 18gauge-naald. Hierdoor ontdoet u het mengsel van een gedeelte van het viskeuze slijm.
2. Beperk de hoeveelheid medium-spermamengsel uit stap 3 tot 5 ml per centrifugeerbuisje voor de eerste centrifugeerstep.
3. Als na voorbereiding van het monster met de injectiespuit en naald (stap 1) het sperma niet op normale wijze 'pelletiseert' (het sperma ziet eruit als een 'troebele vezel' die aan de bodem van het centrifugeerbuisje vastzit), aspireer dan voorzichtig zoveel mogelijk supernatant met behulp van een injectiespuit met steriele naald, zonder de 'troebele spermavezel' te verstoren. Dit wordt bereikt door de afgeschuinde rand van de naald stevig tegen de wand van het centrifugeerbuisje te houden en vanaf de bovenkant van het buisje langzaam omlaag te aspireren. Als zoveel mogelijk supernatant is verwijderd, voegt u 2 of 3 ml vers medium toe. Herhaal het proces door het mengsel door de injectiespuit met 18gauge-naald op te zuigen. Centrifugeer het mengsel nogmaals. Het sperma zou na de tweede bewerking normaal moeten pelletiseren.
4. Bij een volgende monsternamen dient de patiënt te worden verzocht een spit-ejaculaat te produceren waardoor de viscositeit van het spermarijke gedeelte van het monster tot een minimum wordt beperkt.

Ophalen van oöcyten (niet voor spoelen van ovariumfollikels):

MHM-C kan worden aangevuld met heparine van beproefde farmaceutische kwaliteit (2,5-10 eenheden/ml) om stolling van de follikelaspiraten die bloed bevatten, te verminderen.

1. Breng MHM-C op kamertemperatuur of 37 °C.
2. De verzamelde follikelaspiraten moeten worden overgebracht naar een lege, steriele petrischaal.

3. Identificeer de oöcyten en verwijder ze uit het follikelvocht en mogelijke bloedbesmetting met steriele pipetten die zijn voorgespoeld met MHM-C.
4. Spoel de oöcyten in voorverwarmd MHM-C.
5. Plaats de oöcyten in een geëquilibreerd kweekmedium voor verdere verwerking.

Embryotransfer:

Overbrengen van embryo's uit het kweekmedium op dag 3 of dag 5:

1. Breng op dag 3 of dag 5 nadat de ontwikkeling van de embryo's is beoordeeld MHM-C op kamertemperatuur of 37 °C.
2. Maak voor elke set embryo's één steriele wasschaal klaar met daarin voorverwarmd MHM-C.
3. Plaats 1,0 ml van het voorverwarmde MHM-C in een steriele eenvaks petrischaal.
4. Plaats de wasschaal op een verwarmde objecttafel.
5. Was de embryo's in de wasschaal door de embryo's 2 à 3 keer op te pakken en rond te draaien in een minimaal volume van het voorverwarmde MHM-C in het vakje.
6. Na het wassen kunnen de embryo's naar de patiënt worden overgebracht.

BEWAARINSTRUCTIES EN STABILITEIT

Bewaar de ongeopende flessen gekoeld bij 2 °C tot 8 °C. Niet invriezen of blootstellen aan temperaturen hoger dan 39 °C.

Levensduur na openen van de fles:

Voor flessen van 100 ml of 500 ml moet het product binnen 5 weken na openen worden gebruikt, mits bewaard bij de aanbevolen temperatuur van 2 °C tot 8 °C.

Flessen van 12 ml moeten binnen 1 week na openen worden gebruikt, mits bewaard bij de aanbevolen temperatuur van 2 °C tot 8 °C.

VOORZORGSMAATREGELEN EN WAARSCHUWINGEN

Dit hulpmiddel is bedoeld voor gebruik door personeel dat opgeleid is in geassisteerde voortplantingsprocedures. Tot deze procedures behoort het gebruik waarvoor dit hulpmiddel bedoeld is. Dit hulpmiddel is niet bedoeld voor gebruik bij het spoelen van ovariumfollikels. Dit medium is niet bedoeld voor gebruik bij het spoelen van oöcyten.

De instelling waarin dit hulpmiddel wordt gebruikt, is verantwoordelijk voor het behoud van de traceerbaarheid van het product en moet, waar van toepassing, voldoen aan de nationale voorschriften met betrekking tot traceerbaarheid.

Gebruik geen flessen met medium dat (vaste) deeltjes bevat of troebel is.

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) moet goed met een dop worden afgesloten als het in een CO₂-incubator wordt geplaatst, om een pH-waarde van 7,0 of lager te voorkomen.

Gebruik aseptische technieken om besmettingsproblemen te voorkomen en voer extra medium dat na openen tekenen van besmetting vertoont af.

EU: Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties door gebruik van geneesmiddelen die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma behoren de selectie van donoren, de screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers en de toepassing van effectieve fabricagegestappen voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma de kans op overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen. Er zijn geen gevallen gemeld van bewezen virusoverdracht met albumine die bereid is naar Europese Farmacopie-specificaties volgens vastgelegde processen. U wordt dringend aangeraden om telkens als MHM-C aan een patiënt wordt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, zodat er een link blijft bestaan tussen de patiënt en de productpartij.

VS: MHM-C bevat menselijk serumalbumine (HSA). Het menselijk bronmateriaal dat wordt gebruikt bij de vervaardiging van dit product is getest met door de Amerikaanse Inspectiedienst voor Voedings- en Geneesmiddelen (FDA) goedgekeurde kits. Daaruit is gebleken dat het niet reageert op de antistoffen voor hepatitis C (HCV) en antistoffen voor het menselijk immunodeficiëntievirus (hiv). Geen enkele testmethode biedt echter volledige zekerheid dat producten afkomstig van menselijke bronnen niet besmettelijk zijn. Ga met al het menselijk bronmateriaal om alsof het infecties kan overdragen en neem universele voorzorgsmaatregelen. Donors van het bronmateriaal zijn levens gescreend op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD).

CONTRA-INDICATIE

Het product bevat gentamicinesulfaat. Passende voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen om er zeker van te zijn dat de patiënt niet gevoelig is voor dit antibioticum.

POLSKI

UWAGA OBOWIĄZUJĄCA W UE: Wylącznie do użytku profesjonalnego.

PRZEZNACZENIE

Pożywka Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) jest przeznaczona do użytku w procedurach wspomaganych rozrodu, które obejmują manipulacje ludzkimi gametami lub zarodkami. Pożywka MHM-C jest w szczególności wskazana do stosowania jako pożywka do odzyskiwania oocytów podczas procedur aspiracji pęcherzyków jajnikowych (nie do przepłukiwania pęcherzyków jajnikowych), przepłukiwania spermy przed procedurami zapłodnienia IVF i ICSI oraz do transportu zarodka do macicy podczas procedur przenoszenia zarodków.

OPIS WYROBU

MHM-C to roztwór buforowany podwójnie (HEPES i MOPS). Pożywka MHM zawiera albuminę surowicy ludzkiej (HSA) do końcowego łącznego stężenia białka równego 5 mg/ml i antybiotyk w postaci siarczanu gentamycyny (9,5 µg/ml).

SKŁAD:

Sole i jony	Substraty energetyczne
Fosforan potasu	Mleczan sodu
Chlorek sodu	Pirogionian sodu
Chlorek potasu	Glukoza
Chlorek wapnia	<u>Źródło białka</u>
Siarczan magnezu	Albumina surowicy ludzkiej
<u>Aminokwasy</u>	<u>Antybiotyki</u>
Glicyna	Siarczan gentamycyny
Tauryna	<u>Wskaźnik pH</u>
<u>Bufor</u>	Czerwień fenolowa
HEPES	<u>Woda</u>
Wodorowęglan sodu	Woda o jakości WFI
MOPS	

ZAPEWNIANIE JAKOŚCI

Produkt MHM-C to pożywka do procedur filtrowana membranowo i przetwarzana aseptycznie zgodnie z procedurami wytwarzania, które zostały zweryfikowane w celu osiągnięcia bezpiecznego poziomu zapewnienia sterylności (SAL) wynoszącego 10⁻³.

Każda seria pożywki MHM-C jest testowana pod kątem:

- Endotoksyn metodą Limulus Amebocyte Lysate (LAL) (<1,00 EU/ml)
- Zgodności biologicznej w badaniu na zarodku mysim (rozwoju ≥80% spośród jednokomórkowych zarodków w stadium blastocysty po 96 godz.)
- Sterylności, zgodnie z najnowszym badaniem sterylności wg Farmakopei Amerykańskiej (USP) <71>
- Przeżywalności ludzkiej spermy za pomocą testu HSSA (≥70% początkowej ruchliwości po 24 godzinach).

Wszystkie wyniki są notowane na swoistym dla danej serii Świadectwie analizy, które jest dostępne na żądanie.

SYSTEM BUFORA

W pożywce MHM-C wykorzystywany jest system buforowania składający się z połączenia buforu HEPES (kwas N-2-hydroksyetylo-piperazyno-N'-2-etanolosulfonowy), buforu MOPS (kwas 3-morfolinopropano-1-sulfonowy) i dwuwęglanu sodu. Ten system buforowania zapewnia utrzymanie pH w zakresie fizjologicznym (od 7,2 do 7,4) i nie wymaga użycia inkubatora z atmosferą CO₂.

DODAWANIE BIAŁKA

Pożywka MHM-C zawiera HSA w stężeniu 5 mg/ml. Przed użyciem nie jest wymagane dodawanie białka.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Poniżej znajdują się ogólne procedury związane z przeznaczeniem pożywki MHM-C.

Przemywanie spermy:

Poniżej podana jest ogólna procedura dla wymywania spermy z otaczającego ją płynu nasiennego:

- Doprowadzić pożywkę do temperatury pokojowej lub 37°C.
- Pozostawić nasienie do upłynięcia w temperaturze pokojowej na 20–30 minut.

- Stosując techniki aseptyczne, przenieść upłynione nasienie do sterylnej stożkowej probówki wirówkowej o pojemności 10 ml i dodać od 2 do 3 objętości pożywki MHM-C o temperaturze pokojowej (np. na 2 ml próbki nasienia wymagane jest od 4 do 6 ml pożywki). Jeśli objętość mieszaniny sperma-pożywka będzie większa niż 5 ml, rozdzielić ją do dwóch sterylnych stożkowych probówek wirówkowych, zmniejszając objętość do 4–6 ml na probówkę. Spowoduje to zmaksymalizowanie odzysku spermy. Próbkę o wysokiej lepkości mogą wymagać dalszego przetwarzania w celu zagwarantowania całkowitego odzysku spermy. (Patrz część Uwagi dotyczącej specjalnego przetwarzania).
- Wirować probówkę w temperaturze otoczenia przez 10 minut przy sile odśrodkowej 200–300 × g.
- Używając sterylnej pipety, usunąć i odrzucić nadsącz znad „osadu spermy”, aspirując go. Spermę należy następnie zawiesić, delikatnie postukując probówkę palcem wskazującym. (Uwaga: Na tym etapie nie należy używać wytrząsarki). Zawiesić spermę w od 1 do 2 ml świeżej pożywki, zamknąć probówkę i delikatnie wymieszać przez odwracanie. Próbki, które zostały podzielone na frakcje w pierwszym etapie wirowania, należy teraz połączyć w jednej probówce.
- Ponownie odwirować według instrukcji Etapu 4.
- Przy użyciu sterylnej pipety usunąć i wyrzucić nadsącz i ponownie zawiesić osad spermy poprzez delikatne ręczne wytrząsanie. Dodać świeżą pożywkę, aby uzyskać objętość końcową 0,5 ml. Plemniki są gotowe do procedur wspomaganych rozrodu. (Uwaga: całkowita objętość nieciążarnej macicy wynosi 15–56 ml).

UWAGI DOTYCZĄCE SPECJALNEGO PRZETWARZANIA

Przetwarzanie próbki nasienia o wysokiej lepkości:

Niektóre próbki charakteryzują naturalnie wysoka lepkość, nawet po upłynięciu. Te próbki mają konsystencję gęstego syropu i mogą być najtrudniejsze do przetwarzania.

- Po dodaniu pożywki do ejakulatu delikatnie zaaspirować i wypuścić mieszaninę przy użyciu strzykawki z igłą 18 G. Proces ten pozwoli na „odcięcie” pewnej ilości lepkiego śluzu.
- Ograniczyć ilość mieszaniny pożywka-sperma z Etapu 3 do 5 ml na probówkę wirówkową w pierwszym etapie wirowania.
- Jeżeli po wstępnej obróbce próbki strzykawką i igłą (Etap 1) sperma nie „osadza się” w prawidłowy sposób (sperma będzie wyglądać jak „zmętnione włókna” przyczepione do dna probówki wirówkowej), ostrożnie zaaspirować możliwie jak najwięcej nadsącza, nie naruszając „zmętnionych włókien spermy”, używając sterylnej igły i strzykawki. Można tego dokonać poprzez przytrzymanie naciętej końcówki igły stabilnie przy ścianie probówki wirówkowej i powolne rozpoczęcie aspiracji z góry probówki ku dołowi. Po usunięciu jak największej ilości nadsącza dodać 2 lub 3 ml świeżej pożywki. Powtórzyc proces aspirowania mieszaniny przy użyciu strzykawki z igłą 18 G. Ponownie zwirować mieszaninę. Po drugim przetwarzaniu sperma powinna osadzać się w prawidłowy sposób.
- Podczas kolejnego pobierania próbki należy poprosić pacjenta o dostarczenie rozdzielonego ejakulatu, co zminimalizuje lepkość części próbki będącej spermą.

Pozyskiwanie oocytów (nie do przepłukiwania pęcherzyków jajnikowych):

Do pożywki MHM-C można dodać heparynę (2,5–10 jednostek/ml) klasy terapeutycznej w celu zmniejszenia krzepnięcia aspiratów pęcherzyków zawierających krew.

- Doprowadzić pożywkę MHM-C do temperatury pokojowej lub 37°C.
- Zbrane aspiraty pęcherzykowe należy przenieść do pustego sterylnego naczynia.

- Zidentyfikować oocyty i wyciągnąć je z płynu pęcherzykowego i możliwych zanieczyszczeń krwią za pomocą sterylnych pipet przepłukanych wstępnie pożywką MHM-C.
- Przepluć oocyty wstępnie ogrzaną pożywką MHM-C.
- Umieścić oocyty w zrównoważonej pożywce hodowlanej w celu dalszego przetwarzania.

Przenoszenie zarodków:

Przeniesienie zarodków z pożywki hodowlanej w dniu 3. lub 5.:

- W dniu 3. lub 5. po ocenie zarodków pod kątem rozwoju doprowadzić pożywkę MHM-C do temperatury pokojowej lub 37°C.
- Przygotować jedno sterylne naczynie do przepłukiwania zawierające wstępnie ogrzaną pożywkę MHM-C dla każdego zestawu zarodków.
- Nanieść 1,0 ml wstępnie ogrzanej pożywki MHM-C do dolka sterylnego naczynia 1-dolkowego.
- Umieścić naczynie na podgrzewanej płytce.
- Przepluć zarodki w naczyniu do przepłukiwania, podnosząc zarodki 2–3 razy i przemieszczając je dookoła w minimalnej objętości wstępnie ogrzanej pożywki MHM-C w dolku.
- Po przepłukaniu zarodki są gotowe do przeniesienia do ciała pacjentki.

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STABILNOŚCI

Nieotwarte butelki przechowywać w chłodziarce w temperaturze od 2 do 8°C.

Nie zamrażać i nie poddawać oddziaływaniu temperatury wyższej niż 39°C.

Trwałość po otwarciu butelki:

Produkt z butelek o pojemności 100 ml i 500 ml należy zużyć w ciągu pięciu (5) tygodni od otwarcia, gdy jest przechowywany w zalecanych warunkach, w temperaturze od 2 do 8°C.

Produkt z butelki o pojemności 12 ml należy zużyć w ciągu jednego (1) tygodnia od otwarcia, gdy jest przechowywany w zalecanych warunkach, w temperaturze od 2 do 8°C.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I OSTRZEŻENIA

Wyrób ten jest przeznaczony do użytku przez personel przeszkolony w procedurach wspomaganych rozrodu. Procedury te obejmują sposób wykorzystania wyrobu zgodnie z jego przeznaczeniem. Ten wyrób nie jest przeznaczony do procedury przepłukiwania pęcherzyków jajnikowych. Ten wyrób nie jest przeznaczony do procedury przepłukiwania oocytów.

Ośrodek użytkownika, w którym stosowany jest ten wyrób, odpowiada za zachowanie identyfikowalności produktu i musi postępować zgodnie z krajowymi przepisami dotyczącymi identyfikowalności, jeśli mają one zastosowanie.

Nie używać butelki z pożywką, w której widoczne są cząstki stałe lub zmętnienie.

W przypadku używania inkubatora z atmosferą CO₂, pożywka Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) powinna być szczelnie zamknięta, aby uniknąć obniżenia wartości pH do poziomu 7,0 lub niższego.

Aby uniknąć problemów z zanieczyszczeniem, należy postępować z produktem, stosując techniki aseptyczne, i utylizować nadmiar pożywki pozostający w butelce po zakończeniu procedury.

UE: Standardowe środki zapobiegania zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji krwi i pul osocza pod kątem swoistych markerów zakażeń oraz stosowanie skutecznych kroków produkcyjnych w celu inaktywacji/usuwania wirusów. Mimo to w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników

zakaźnych. Dotyczy to także do nieznanych lub rozwijających się wirusów oraz innych patogenów. Nie ma żadnych doniesień o potwierdzonym przeniesieniu wirusów dla albuminy wytwarzanej w ustalonym procesie, zgodnie ze specyfikacjami Farmakopei Europejskiej. Zdecydowanie zalecane jest, by każdorazowo — podczas podawania pacjentce pożywki MHM-C — zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie pomiędzy pacjentką a serią produktu, który otrzymała.

USA: Pożywka MHM-C zawiera albuminę surowicy ludzkiej (HSA). Materiał pochodzenia ludzkiego użyty do wyprodukowania tego produktu przebadano za pomocą zestawów dopuszczonych przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz określono, że nie wykazuje on reakcji na przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) ani na przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIV). Jednakże żadna z metod testowych nie gwarantuje całkowitej pewności, że produkty pochodzenia ludzkiego nie są zakaźne. Ze wszystkimi produktami pochodzenia ludzkiego należy postępować w taki sposób, jakby mogły przenieść one zakażenie, podejmując uniwersalne środki ostrożności. Dawcy materiału źródłowego byli także poddawani badaniom przesiewowym na chorobę Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

PRZECIWIWSKAZANIE

Produkt zawiera siarczan gentamycyny. Należy zastosować odpowiednie środki ostrożności w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest uczulona na tego rodzaju antybiotyki.

ROMÂNĂ

AVERTIZARE UE: Numai pentru uz profesional.

INDICAȚIE DE UTILIZARE

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) este destinat utilizării în proceduri de reproducere asistată care implică gameților sau embrionilor umani. În mod specific, MHM-C este indicat pentru utilizare ca mediu pentru recoltarea ovocitelor în timpul unor proceduri de aspirare a foliculilor ovarieni (nu pentru clătirea foliculilor ovarieni), spălarea spermatozoizilor înainte de procedurile de fertilizare IVF și ICSI și pentru transportul embrionului în uter în timpul procedurilor de transfer al embrionului.

DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

MHM-C este o soluție dublu tamponată (HEPES și MOPS). MHM conține albumină serică umană (HSA) pentru o concentrație totală finală de proteine de 5 mg/ml și antibioticul sulfat de gentamicină (9,5 µg/ml).

COMPOZIȚIE:

Săruri și ioni	Substraturi energetice
Fosfat de potasiu	Lactat de sodiu
Clorură de sodiu	Piruvat de sodiu
Clorură de potasiu	Glucoză
Clorură de calciu	Sursă de proteine
Sulfat de magneziu	Albumină serică umană
Aminoacizi	Antibiotic
Glicină	Sulfat de gentamicină
Taurină	Indicator pH
Soluție tampon	Roșu de fenol
HEPES	Apă
Bicarbonat de sodiu	Calitate WFI (water for injection) [apă sterilă pentru injecții]
MOPS	

ASIGURAREA CALITĂȚII

MHM-C este un mediu de manipulare filtrat prin membrană prelucrat aseptice conform unui proces de fabricație validat pentru a respecta un nivel de asigurare a sterilității (SAL) de 10⁻³.

Fiecare lot de MHM-C este testat pentru a i se depista:

- Endotoxina prin metoda Limulus Amebocyte Lysate (LAL) (≤1,00 EU/ml)
- Biocompatibilitatea prin analiza embrionului de șoarece (o celulă la ≥80% blastocist expandat la 96 ore)
- Sterilitatea prin testul de sterilitate actual prevăzut de Farmacopeea Americană <71>
- Testul de supraviețuire a spermatozoizilor umani (HSSA) (≥70% mobilitate la 24 ore)

Toate rezultatele se înregistrează într-un Certificat de analiză separat pentru fiecare lot, care se eliberează la cerere.

SISTEM TAMPON

MHM-C Folosește un sistem tampon compus dintr-o combinație de HEPES (acid N-2 hidroxiethylpiperazină-N'-2-etan sulfonic), MOPS (acid 3-morfolin-propan-1-sulfonic) și bicarbonat de sodiu. Acest sistem de tamponare asigură menținerea pH-ului pe tot intervalul fiziologic (de la 7,2 la 7,4) și nu necesită folosirea unui incubator cu CO₂.

SUPLIMENTARE CU PROTEINE

MHM-C conține 5 mg/ml HSA. Înainte de utilizare nu este necesară suplimentarea cu proteine.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

În continuare sunt prezentate procedurile generale pentru indicațiile de utilizare a MHM-C.

Spălarea spermatozoizilor:

Procedura generală de spălare a spermatozoizilor de lichidul seminal care îi înconjoară include următoarele:

1. Aduceți mediul la temperatura camerei sau la 37 °C.
2. Lăsați sperma să se lichefizeze la temperatura camerei timp de 20-30 minute.

3. Utilizând tehnici aseptice, transferați sperma lichefiată într-o eprubetă conică sterilă de 10 ml pentru centrifugă și adăugați 2 până la 3 volume de MHM-C la temperatura camerei (de exemplu, pentru o probă de spermă de 2 ml este nevoie de 4-6 ml de mediu). În eventualitatea în care volumul mediului cu amestec de spermă este mai mare de 5 ml, împărțiți în două eprubete conice pentru centrifugă, minimizând volumul la 4-6 ml per eprubetă, iar recoltarea spermatozoizilor va fi maximizată. Este posibil ca pentru probele cu viscozitate ridicată să fie nevoie de prelucrare suplimentară pentru a se asigura recuperarea tuturor spermatozoizilor. (Consultați secțiunea Considerații speciale privind prelucrarea).
4. Centrifugați eprubetele la temperatura ambiantă timp de 10 minute, utilizând o forță g egală cu 200-300 × g.
5. Folosind o pipetă sterilă, îndepărtați supernatantul și aruncați-l, apoi resuspendați ușor „peleta de spermatozoizi”. După aceea, resuspendați spermatozoizii prin lovirea ușoară a eprubetei cu degetul arătător în exterior. (Notă: Nu folosiți agitator vortex în această etapă). Resuspendați spermatozoizii în 1-2 ml de mediu proaspăt, puneți dopul și amestecați ușor prin inversare. Probele care au fost fracționate pentru prima etapă de centrifugare trebuie să fie acum amestecate într-o singură eprubetă.
6. Recentrifugați ca în etapa 4.
7. Folosind o pipetă sterilă, îndepărtați supernatantul și aruncați-l, apoi resuspendați ușor peleta de spermatozoizi prin agitare manuală. Adăugați mediu proaspăt până când obțineți un volum final de 0,5 ml. Spermatozoizii sunt gata pentru procedurile de reproducere asistată. (Notă: Volumul total al uterului gravid este de 15-56 ml).

CONSIDERAȚII SPECIALE PRIVIND PRELUCRAREA

Prelucrarea probelor de spermă cu viscozitate ridicată:

Unele probe sunt în sine foarte vâscoase chiar și după lichefiere. Aceste probe au consistența unui sirop gros și pot fi mai greu de prelucrat.

1. După ce mediul este adăugat la produsul ejaculat, aspirați și descărcați cu grijă amestecul utilizând un ac de calibrul 18 și o seringă. Astfel se va îndepărta o parte din mucusul vâscos.
2. Limitați cantitatea de amestec mediu-spermă de la etapa 3 la 5 ml/eprubetă de centrifugă pentru prima etapă de centrifugare.
3. În cazul în care, după prelucrarea inițială a probei cu acul și seringă (etapa 1), spermatozoizii nu se „sedimentează” normal (spermatozoizii arată ca o „fibră tulbure” prinsă de fundul eprubetei pentru centrifugă), aspirați cu grijă cât mai mult posibil din supernatant fără a sparge „fibră tulbure de spermatozoizi”, folosind un ac steril și o seringă. Acest lucru se poate face ținând bizoul acului apăsat pe peretele eprubetei pentru centrifugă și începând ușor aspirarea de la partea de sus a eprubetei către partea de jos. După ce îndepărtați cât mai mult supernatant, adăugați 2 sau 3 ml de mediu proaspăt. Repetați procesul de tragere a amestecului prin seringă și prin acul de calibrul 18. Recentrifugați amestecul. Spermatozoizii ar trebui să se sedimenteze normal după a doua prelucrare.
4. La recoltarea următoarelor probe, pacientul trebuie să fie rugat să ejaculeze fracționat în așa fel încât să se reducă la minimum viscozitatea probei în fracțiunea bogată în spermatozoizi a probei.

Recoltarea ovocitelor (nu pentru clătirea foliculilor ovarieni):

MHM-C poate fi suplimentat cu heparină pentru uz farmaceutic supusă testelor de calitate (2,5-10 unități/ml) pentru a se reduce coagularea aspiratelor foliculare care conțin sânge.

1. Aduceți MHM-C la temperatura camerei sau la 37 °C.
2. Aspiratele foliculare colectate ar trebui transferate într-un vas steril gol.
3. Identificați ovocitele și îndepărtați-le din fluidul folicular și posibila contaminare cu sânge folosind pipete sterile pre-clătite cu MHM-C.
4. Clătiți ovocitele cu MHM-C preîncălzit.
5. Plasați ovocitele într-un mediu de cultură echilibrat pentru manipulare ulterioară.

Transferul embrionar:

Transferul embrionilor din mediul de cultură în ziua 3 sau în ziua 5:

1. În ziua 3 sau în ziua 5, după evaluarea embrionilor în privința dezvoltării, aduceți MHM-C la temperatura camerei sau 37 °C.
2. Pregătiți un vas steril pentru spălare care să conțină MHM-C preîncălzit pentru fiecare set de embrioni.
3. Puneți 1,0 ml din MHM-C preîncălzit în godeta unui vas steril cu 1 godetă.
4. Puneți vasul pe o placă încălzită.
5. Spălați embrionii din vasul de spălare ridicând embrionii de câte 2-3 ori și deplasându-i în interiorul unui volum minim de MHM-C preîncălzit din interiorul godetei.
6. După spălare, embrionii sunt gata de transfer în corpul pacientei.

INSTRUCȚIUNI PENTRU PĂSTRARE ȘI STABILITATE

Păstrați flacoanele nedeschise refrigerate la o temperatură între 2 °C și 8 °C.

Nu congelați și nu expuneți la temperaturi mai mari de 39 °C.

Durata după deschiderea flaconului:

Flacoane de 100 ml și 500 ml - produsul se utilizează în cel mult cinci (5) săptămâni de la deschidere dacă este păstrat în condițiile recomandate, și anume între 2 °C și 8 °C. Produsul din flaconul de 12 ml se utilizează în cel mult o (1) săptămână de la deschidere dacă este păstrat în condițiile recomandate, și anume între 2 °C și 8 °C.

PRECAUȚII ȘI AVERTISMENTE

Acest dispozitiv este conceput pentru a fi utilizat de către personal instruit în procedurile de reproducere asistată. Aceste proceduri includ întrebuințarea pentru care este conceput acest dispozitiv. Acest dispozitiv nu se va utiliza la procedura de clătire a foliculilor ovarieni. Acest mediu nu se va utiliza la proceduri de clătire a ovocitelor.

Instituția care utilizează acest dispozitiv este responsabilă pentru menținerea trasabilității produsului și trebuie să respecte normele naționale referitoare la trasabilitate, când este cazul.

Nu utilizați niciun flacon cu mediu care prezintă urme de particule în suspensie sau care este tulbure.

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) trebuie să fie închis etanș dacă este încălzit într-un incubator cu CO₂, pentru a se evita nivelurile de pH egale cu/mai mici decât 7,0.

Pentru a evita problemele de contaminare, folosiți tehnici aseptice și aruncați mediul care rămâne în flacon sau fiolă după ce se încheie procedura.

UE: Măsurile standard de prevenire a infecțiilor care apar din cauza folosirii produselor medicinale preparate din sânge uman sau plasmă umană presupun selectarea donatorilor, analizarea donațiilor individuale și a băncilor de plasmă pentru depistarea markerilor specifici de infecții și includerea unor etape de fabricație eficiente pentru anihilarea/eliminarea virusurilor. În ciuda acestora, când se administrează produse medicinale preparate din sânge uman sau plasmă umană, posibilitatea de a se transmite agenți infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Acest lucru este valabil și pentru virusurile necunoscute sau noi și alți agenți patogeni. Nu s-au raportat cazuri de transmitere

dovedită de virusuri prin albumină produsă conform specificațiilor Farmacopeei Europene prin procesele stabilite. Se recomandă insistență ca de fiecare dată când se administrează MHM-C unui pacient să se înregistreze numele și numărul lotului produsului, pentru a se stabili o legătură între pacient și lotul produsului.

SUA: MHM-C conține albumină serică umană (HSA). Materialul din surse umane folosit la fabricarea acestui produs a fost testat cu ajutorul truselor autorizate de FDA (Food and Drug Administration) [Agenția pentru alimente și medicamente] și s-a constatat că nu este reactiv la anticorpul hepatitei C (HCV) și la anticorpul virusului imunodeficienței umane (HIV). Cu toate acestea, nicio metodă de testare nu oferă siguranța deplină că produsele derivate din surse umane nu sunt infecțioase. Manevrăți toate materialele din surse umane ca și cum ar putea să transmită infecții, aplicând măsurile de precauție general valabile. Donatorilor de materiale sursă le-au fost efectuate analize și pentru depistarea bolii Creutzfeldt-Jakob (CJD).

CONTRAINDICAȚII

Produsul conține sulfat de gentamicină. Trebuie luate măsurile de precauție adecvate pentru a vă asigura că pacientul nu este alergic la antibioticul acesta.

SVENSKA

EU – OBS! Endast för professionellt bruk

INDIKATIONER

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) är avsett för användning vid procedurer för assisterad befruktning som involverar manipulering av gameter eller embryon. MHM-C är specifikt indicerat för användning som ett medium för uthämtning av oocyter vid follikelaspilation (ej för spolning av folliklar i ovariet), för tvätt av spermier före IVF och fertilisering med ICSI samt för transport av embryot till uterus vid embryoöverföring.

PRODUKTBESKRIVNING

MHM-C-lösningen innehåller två buffertar (HEPES och MOPS). MHM innehåller humant serumalbumin (HSA) för en slutlig total proteinkoncentration på 5 mg/ml samt antibiotikat gentamicinsulfat (9,5 µg/ml).

SAMMANSÄTTNING:

<u>Salter och joner</u>	<u>Energisubstrat</u>
Kaliumfosfat	Natriumlaktat
Natriumklorid	Natriumpyruvat
Kaliumklorid	Glukos
Kalciumklorid	<u>Proteinkälla</u>
Magnesiumsulfat	Humant serumalbumin
<u>Aminosyror</u>	<u>Antibiotikum</u>
Glycin	Gentamicinsulfat
Taurin	<u>pH-indikator</u>
<u>Buffert</u>	Fenolrött
HEPES	<u>Vatten</u>
Natriumbikarbonat	Vatten för injektion (WFI)
MOPS	

KVALITETSSÄKRING

MHM-C är ett hanteringsmedium som är membranfiltrerat och aseptiskt bearbetat enligt tillverkningsförfaranden som har validerats för att uppfylla en sterilitetsnivå (SAL, Sterility Assurance Level) på 10⁻³.

Varje lot MHM-C testas med avseende på:

- endotoxin, med användning av LAL-metod (Limulus Amebocyte Lysate)(≤ 1,00 EU/ml)
- biokompatibilitet, med användning av analys av musembryo (en cell, ≥ 80 % expanderad blastocyst efter 96 timmar)
- sterilitet, med användning av aktuellt USP-sterilitetstest <71>
- analys av överlevnad hos humana spermier (HSSA, Human sperm survival assay) (≥ 70 % motilitet efter 24 timmar).

Alla resultat rapporteras på ett lottspecifikt analyscertifikat (Certificate of Analysis) som kan fås på begäran.

BUFFERTSYSTEM

I MHM-C används ett buffertsystem bestående av HEPES (N-2-hydroxietylpiperazin-N'-2-etansulfonsyra), MOPS (3 morfolin-propan-1-sulfonsyra) och natriumbikarbonat i kombination. Detta buffertsystem gör att pH bibehålls över det fysiologiska området (7,2–7,4), och en CO₂-inkubator behöver inte användas.

PROTEINTILLSATS

MHM-C innehåller 5 mg/ml HSA. Ingen proteintillsats krävs före användning.

BRUKSANVISNING

Följande är allmänna procedurer för indikationerna för användning av MHM-C.

Tvätt av spermier:

Den generella proceduren för borttvättning av omgivande sädesvätska från spermerna innefattar:

1. Låt mediet uppnå rumstemperatur eller 37 °C.
2. Låt sädesvätskan anta flytande form vid rums-temperatur under 20 till 30 minuter.
3. Överför den flytande sädesvätskan med aseptisk teknik till ett sterilt, konformat centrifugrör 10 ml, och tillsätt 2–3 gånger provvolymen rumstempererat MHM-C (till ett 2 ml spermprov krävs t.ex. 4–6 ml

medium). Dela upp blandningen av spermier och medium på två sterila konformade centrifugrör om volymen överstiger 5 ml. Genom att minimera volymen per rör till 4–6 ml maximeras utbytet av spermier. Prover med hög viskositet kan kräva ytterligare bearbetning för säkerställande av ett totalt utbyte av spermier. (Se Särskilda överväganden avseende bearbetning).

4. Centrifugera rören vid rumstemperatur i 10 minuter med en g-kraft på 200–300 g.
5. Använd en steril pipett till att avlägsna och kassera supernatanten ovanför "spermiepelleten" med hjälp av aspiration. Spermierna ska sedan resuspenderas genom att man försiktigt knäpper med pekfinger på rörets utsida. (Anm: Använd inte en vortexblandare för detta steg). Resuspendera spermierna i 1–2 ml färskt medium, förslut igen och blanda försiktigt genom vändning. Prover som fraktionerats för det första centrifugeringssteget ska nu kombineras i ett rör.
6. Centrifugera på nytt som i steg 4.
7. Använd en steril pipett till att avlägsna och kassera supernatanten och resuspendera spermiepelleten försiktigt genom att skaka för hand. Tillsätt färskt medium till en slutlig volym på 0,5 ml. Spermierna är nu klara att användas för assisterad befruktning. (Anm: Volymen på en icke gravid uterus kan variera mellan 15 och 56 ml.

SÄRSKILDA ÖVERVÄGANDEN AVSEENDE BEARBETNING

Bearbetning av kraftigt visköst spermprov:

Vissa prover är naturligt kraftigt viskösa även efter att de har antagit flytande form. Dessa prover har samma konsistens som tjock sirap och kan vara bland de svåraste att bearbeta.

1. Efter att mediet har tillsatts till ett ejakulat, aspirera och spruta ut blandningen varsamt med hjälp av en 18 G-nål och en injektionsspruta. Detta "skrapar av" en del av det viskösa slemmet.
2. Mängden medium-/spermiblandning från steg 3 ska begränsas till 5 ml per centrifugrör för det första centrifugeringssteget.
3. Om spermierna inte bildar en pellet på normalt sätt (ser ut som en "grumlig sträng" som sitter fast i botten på centrifugröret) efter förbearbetningen av provet med nålen och sprutan (steg 1), ska så mycket av supernatanten som möjligt försiktigt aspireras av utan att den "grumliga spermiesträngen" störs, med hjälp av en steril nål och en injektionsspruta. Detta kan åstadkommas genom att man håller nålens avfasade kant stadigt mot centrifugrörets vägg och sakta börjar aspirera ovanifrån och nedåt i röret. Tillsätt 2 eller 3 ml färskt medium efter att så mycket av supernatanten som möjligt har avlägsnats. Upprepa proceduren med att dra blandningen genom 18 G-nålen och injektionssprutan. Centrifugera blandningen igen. Spermierna bör bilda en pellet på normalt vis efter den andra bearbetningen.
4. Vid efterföljande provtagning bör man be patienten att producera ett uppdelat ejakulat, vilket minimerar viskositeten i den spermierika delen av provet.

Uthämtning av oocyter (ej för spolning av folliklar i ovariet):

MHM-C kan kompletteras med kvalitetstestat heparin av farmaceutisk kvalitet (2,5–10 enheter/ml) för att minska koagulering av blodhaltigt follikelaspirat.

1. Låt MHM-C uppnå rumstemperatur eller 37 °C.
2. Det uppsamlade follikelaspiratet ska överföras till en tom, steril skål.
3. Identifiera oocyterna och hämta upp dem från follikelvätskan och möjlig kontaminering av blod med hjälp av sterila pipetter försköljda med MHM-C.
4. Skölj oocyterna i förvämt MHM-C.
5. Placera oocyterna i ett ekvibrerat odlingsmedium för fortsatt hantering.

Embryoöverföring:

Återföring av embryon från odlingsmediet på dag 3 eller dag 5:

1. På dag 3 eller dag 5 efter bedömning av embryonas utveckling, låt MHM-C uppnå rumstemperatur eller 37 °C.
2. Gör iordning en steril tvättskål med förvämt MHM-C för varje uppsättning embryon.
3. Häll 1,0 ml av det förvämda MHM-C i brunnen på en steril skål med en brunn.
4. Placera tvättskålen på ett uppvärmt korsbord.
5. Tvätta embryona i tvättskålen genom att plocka upp embryona 2–3 gånger och föra runt dem i en minimal volym av det förvämda MHM-C i brunnen.
6. Efter tvätt är embryona klara att återföras till patienten.

FÖRVARINGSANVISNINGAR OCH HÅLLBARHET

Öppnade flaskor ska förvaras i kylskåp vid 2–8 °C.

Får ej frysas eller exponeras för temperaturer över 39 °C.

Hållbarhet efter att flaskan har öppnats:

100 ml- och 500 ml-flaskor – Produkten ska användas inom fem (5) veckor efter öppnandet, vid förvaring i rekommenderad temperatur, 2–8 °C.

12 ml-flaska – Produkten ska användas inom en (1) vecka efter öppnandet, vid förvaring i rekommenderad temperatur, 2–8 °C.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER OCH VARNINGAR

Denna produkt är avsedd att användas av personal med utbildning i procedurer för assisterad befruktning. Dessa procedurer innefattar den avsedda tillämpning som denna produkt är avsedd för. Denna produkt är inte avsedd för spolning av folliklar i ovariet. Detta medium är inte avsett för spolning av oocyter.

Den institution där denna produkt används ansvarar för att upprätthålla produktens spårbarhet och måste följa nationella förordningar avseende spårbarhet där så är tillämpligt.

Använd inga flaskor med medium som innehåller partiklar eller är grumliga.

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) ska vara ordentligt förslutet vid användning i en CO₂-inkubator så att pH-värden på 7,0 eller lägre undviks.

För att undvika problem med kontamination ska hantering ske med aseptisk teknik och eventuellt överfödigt, kvarvarande medium som tagits ut ur flaskan ska kasseras efter avslutad procedur.

EU: Standardåtgärder för att förhindra infektion orsakad av användning av medicinska produkter framställda från humant blod eller human plasma innefattar selektion av givare, screening av individuella donerade enheter och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt tillämpning av effektiva åtgärder för inaktivering/eliminering av virus under framställningen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens vid administrering av medicinska produkter framställda av humant blod eller human plasma inte helt uteslutas. Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener. Det finns inga rapporter om bevisad virusöverföring via albumin framställt genom etablerade förfaranden enligt den europeiska farmakopéns specifikationer. Det rekommenderas starkt att produktens namn och batchnummer antecknas varje gång MHM-C administreras till en patient, så att produktbatchen ifråga kan förknippas med patienten.

USA: MHM-C innehåller humant serumalbumin (HSA). Humant källmaterial som använts vid framställningen av denna produkt har testats med satser licensierade av FDA (Food and Drug Administration i USA), och befunnits vara icke-reaktiva för antikroppar mot hepatit C (HCV) samt antikroppar mot humant immunbristvirus (HIV). Det finns dock ingen testmetod som fullständigt kan garantera att produkter framställda av humant källmaterial inte är infektiösa. Hantera allt material av humant ursprung som

om det vore smittförande, med användning av universella försiktighetsåtgärder. Givarna av källmaterialet har också screenats för Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD).

KONTRAINDIKATIONER

Produkten innehåller gentamicinsulfat. Adekvata försiktighetsåtgärder ska vidtas för att säkerställa att patienten inte är allergisk mot detta antibiotikum.

EESTI KEEL

ELI HOIATUS: üksnes kutealaseks kasutamiseks.

NÄIDUSTUS KASUTAMISEKS

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) on mõeldud kasutamiseks abistatud viljastamisprotseduurides, mis hõlmavad inimese sugurakkude või embrüote manipulatsiooni. Eeskätt on MHM-C näidustatud ootsüütide kogumise söötmena munasarja folliikulite aspireerimise protseduurides (mitte munasarja folliikulite loputamiseks), sperma pesemiseks enne IVF- või ICSI-viljastamisprotseduure ning embrüo transportimiseks emakasse embrüo üleviimisprotseduurides.

SEADME KIRJELDUS

MHM-C on kaks korda puhverdatud lahus (HEPES ja MOPS). MHM sisaldab inimese seerumi albumiini (HSA), selle valgusisaldus on kokku 5 mg/ml; samuti sisaldab toode antibiootikumi gentamitsiinsulfaati (9,5 µg/ml).

KOOSTIS

<u>Soolad ja ioonid</u>	<u>Energia substraadid</u>
Kaaliumfosfaat	Naatriumlaktaat
Naatriumkloriid	Naatriumpüruvaat
Kaaliumkloriid	Glükoos
Kaltsiumkloriid	<u>Valguallikas</u>
Magneesiumsulfaat	Inimese seerumi albumiin
<u>Aminohapped</u>	<u>Antibiootikum</u>
Glütsiin	Gentamitsiinsulfaat
Tauriin	<u>pH-indikaator</u>
<u>Puhver</u>	Fenoolpunane
HEPES	<u>Vesi</u>
Naatriumvesinikkarbonaat	WFI kvaliteet
MOPS	

KVALITEEDI TAGAMINE

MHM-C on käitlussööde, mis on membraanfiltritud ja aseptiliselt töödeldud tootmisprotsessidega, mis on valideeritud vastama steriilsuse tagamise tasemele (SAL) 10⁻³.

Igat MHM-C partiid on testitud järgmise suhtes:

- endotoksiini määramine limuluse amöbotsüüdi lüsaadi (LAL) meetodil (≤ 1,00 EÜ/ml);
- bioühilduvus hiire embrüo analüüsiga (üherakuline, ≥ 80% suurendatud blastotsüst 96 h);
- steriilsus kehtiva USP steriilsustestiga <71>;
- inimese sperma elumuse test (HSSA) (≥ 70% liikuvus 24 h).

Kõik tulemused on avaldatud konkreetset partiid puudutavas analüüsisertifikaadis, mida võite soovi korral tootleda.

PUHVERSÜSTEEM

MHM-C kasutab HEPES-ist (N-2-hüdroksüetüülpiiperasiin-N'-2-etaansulfoonhape), MOPS-ist (3-morfolinopropan-1-sulfoonhape) ja naatriumvesinikkarbonaadist koosnevat puhversüsteemi. Puhversüsteem lubab pH säilitamist füsioloogilise pH piires (7,2–7,4) ega nõua CO₂ inkubaatori kasutamist.

VALGU LISAMINE

MHM-C sisaldab 5 mg/ml HSA-d. Enne kasutamist ei ole valgu lisamine vajalik.

KASUTUSJUHE

Järgmised on MHM-C kasutamise üldised protseduurid.

Sperma uhtmiseks

Üldprotseduur sperma väljapesemiseks seda ümbritsevast seemnevedelikust hõlmab järgmist.

1. Tooge sööde toatemperatuurile või 37 °C juurde.
2. Laske seemnevedelik vedelduda toatemperatuuril 20 kuni 30 minutit.
3. Viige vedeldatud seemnevedelik aseptilist tehnikat kasutades steriilsesse 10 ml koonilisse tsentrifuugikatsutisse ja lisage 2- kuni 3-kordses mahus toatemperatuuril MHM-C-d (nt vajab 2 ml

seemnevedeliku proov 4 kuni 6 ml vastavat söodet). Kui spermatsöötme segu maht on üle 5 ml, siis jaotage kahte steriilsesse koonilisse tsentrifuugikatsutisse, viies mahu katsuti kohta minimumi ehk 4–6 ml-ni, et maksimeerida kogutava sperma mahtu. Väga viskoosete proovide puhul võib vajalik olla edasine töötlemine, et tagada sperma kogumine täismahus. (Vt lõik „Kaalutlused spetsiaalsel töötlemisel“).

4. Tsentrifuugige katsuteid ümbritseva õhu temperatuuril 200–300 × g juures 10 minutit.
5. Steriilset pipetti kasutades eemaldage aspireerimise teel ja visake ära supernatant, mis jääb „spermapelleti“ peale. Seejärel tuleb spermat õrnalt resuspendeerida, nipsates nimetissõrmega vastu katsuti väliskülge. (Märkus. Selles sammus ärge kasutage Vortex-segunit.) Resuspendeerige sperma 1–2 ml värskes söötmes, korgistage ja segage katsutit õrnalt ümber pöörates. Esimeseks tsentrifuugimise etapiks fraktsioneeritud proovid tuleb nüüd rekombineerida ühte katsutisse.
6. Tsentrifuugige uuesti nagu 4. sammus.
7. Steriilset pipetti kasutades eemaldage supernatant ja visake see ära ning resuspendeerige spermapellet õrnalt käsitsi segades. Lisage värsket söodet, kuni lõplik kogus on 0,5 ml. Sperma on valmis abistatud viljastamisprotseduurides kasutamiseks. (Märkus. Mittegraviidse emaka kogumant on 15–56 ml).

KAALUTLUSED SPETSIAALSEL TÖÖTLEMISEL

Väga viskoosse proovi töötlemine

Mõned proovid on loomupärastel väga viskoosend isegi pärast vedeldamist. Need proovid on tiheda siirupise konsistentsiga ja võivad seetõttu olla ühed kõige raskemini töödeldavad.

1. Pärast söötme lisamist ejakulaadile aspireerige ja suruge segu õrnalt välja, kasutades selleks 18 G süstlanõela ja süstalt. See koorib maha osa viskooset lima.
2. Piirake esimeses tsentrifuugimise etapis 3. sammus kirjeldatud söötme-sperma segu hulka igas tsentrifuugikatsutis 5 ml-le.
3. Kui proovi eelneval töötlemisel nõela ja süstlaga (1. samm) sperma normaalselt pellett ei moodusta (sperma peab ilmema tsentrifuugikatsuti põhja kinnitunud häguse niidina), aspireerige steriilse nõela ja süstlaga ettevaatlikult nii palju supernatanti kui võimalik, samas hägust „spermaniiti“ mitte lõhestades. Seda on võimalik teha, kui hoida nõela kaldservaga otsa kindlalt tsentrifuugikatsuti vastas ja aspireerida aeglaselt katsuti ülaosast allapoole liikudes. Kui on eemaldatud võimalikult palju supernatanti, lisage 2 või 3 ml värsket söodet. Korrake seda protseduuri, tõmmates segu läbi 18 G süstlanõela ja süstla. Tsentrifuugige segu uuesti. Sperma peaks pärast teistkordset töötlemist normaalselt pelletit moodustama.
4. Järjekordsete proovide võtmisel tuleb patsiendilt paluda, et ta annaks mitmeosalise ejakulaadi, kuna see minimeerib proovi spermarohkeima osa viskoossust.

Ootsüütide kogumine (mitte munasarja folliikulite loputamiseks)

MHM-C-le võib lisada kvaliteetset testitud farmatseutilist taseme hepariini (2,5–10 ühikut/ml), et vähendada verd sisaldava follikulaarse aspiraadid hüübimist.

1. Tooge MHM-C toatemperatuurile või 37 °C juurde.
2. Kogutud folliikuliaspiraadid tuleb üle viia tühja steriilsesse tassi.
3. Tuvastage ootsüüdid ja eemaldage need follikulaarsest vedelikust ja võimalikust veresaastest, kasutades steriilset pipette, mida on enne MHM-C-ga loputatud.
4. Loputage ootsüüte eelsoojendatud MHM-C-ga.
5. Viige ootsüüdid tasakaalustatud kultuurisöötmesse edasist käitlemist ootama.

Embrüote teiseldamine

Embrüote üleviimine kultuurisöötmet 3. või 5. päeval:

1. 3. või 5. päeval pärast embrüote arengu hindamist tooge MHM-C toatemperatuurile või 37 °C juurde.
2. Valmistage iga embrüokomplekti jaoks ette steriilne loputustass, mis sisaldab eelsoojendatud MHM-C-d.
3. Asetage 1,0 ml eelsoojendatud MHM-C-d steriilse 1-kambriise tassi kambrisse.
4. Asetage loputustass soojendusse.
5. Loputage embrüoid loputustassis, tõstes neid 2–3 korda üles ja liigutades neid minimaalses koguses eelsoojendatud MHM-C-is kambrise sees ringi.
6. Pärast loputamist on embrüod valmis patsiendi siirdamiseks.

SÄILITUSJUHISED JA STABIILSUS

Säilitage avamata pudeleid jahutatult temperatuuril 2–8 °C.

Ärge külmutage ega hoidke temperatuuril üle 39 °C.

Kestus pärast pudeli avamist:

100 ja 500 ml pudelid – toode tuleb viie (5) nädala jooksul pärast avamist ära kasutada, kui seda säilitatakse soovitatud tingimustes 2–8 °C juures.

12 ml pudel – toode tuleb ühe (1) nädala jooksul pärast avamist ära kasutada, kui seda säilitatakse soovitatud tingimustes 2–8 °C juures.

ETTEVAATUSABINÕUD JA HOIATUSED

See seade on mõeldud kasutamiseks personalile, kes on saanud väljaõppe abistatud viljastamisprotseduuride alal. Need protseduurid hõlmavad seadme sihtotstarbelist kasutamist. See seade ei ole mõeldud munasarja folliikulite loputamise protseduuriks. See sööde ei ole mõeldud kasutamiseks ootsüütide loputamise protseduurides.

Vahendit kasutatav asutus vastutab toote jälgitavuse eest ja peab vajaduse korral järgima jälgitavust puudutavaid riiklikke eeskirju.

Ärge kasutage söodet pudelist, milles on märgata osakesi või hägusust.

pH-taseme 7,0 või alla selle vältimiseks tuleb toodet Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) CO₂ inkubaatoris kasutamisel hoida tihedalt suletuna.

Saastumise vältimiseks käsitsege aseptilist tehnikat kasutades ja pärast protseduuri lõpetamist visake pudelisse jäänud sööde ära.

EL: Tavameetmed, et hoida ära infektsioone, mis tulenevad inimese verest või plasmast valmistatud meditsiinotoodete kasutamisel, hõlmavad donorite valimist, üksikannetuste ja plasmakogumite sõeluuringut infektsiooni markerite suhtes, ja viiruste inaktiveerimiseks/eemaldamiseks mõeldud tõhusate tootmisetappide rakendamist. Hoolimata sellest ei saa inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada infektsioonikandjate ülekandumist. See kehtib ka teadmata või alles tekkiivate viiruste ja teiste patogeenide kohta. Puuduvad teated tõestatud viiruste ülekandumise kohta Euroopa Farmakopöa juhiste kohaselt ja kindlaksmääratud protseduuridega toodetud albumiiniga. Soovitatakse tungival, et iga kord, kui patsiendile MHM-C-d manustatakse, märgitakse üles toote nimetus ja partii number, et tagada patsiendi ja tootepartii vahelise seose jälgitavus.

USA: MHM-C sisaldab inimese seerumi albumiini (HSA). Selle preparaadi tootmisel kasutatud inim päritoluga lähtematerjali on testitud USA Toidu- ja Ravimiagenti (FDA) litsentsitud katsekomplektidega ning on leitud, et need on C-hepatiidi (HCV) antikehade ja inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) antikehade suhtes mittereaktiivsed. Siiski ei taga ükski testimismeetod täielikult, et inim päritoluga tooted on infektsioonivabad. Käideldge kõiki inim päritoluga materjale nii, nagu oleksid need võimeleised infektsioone üle kandma, ja rakendage üldisi ettevaatusabinõusid. Algmaterjali doonoreid on skriinitud ka Creutzfeldti-Jakobi tõve (CJD) suhtes.

VASTUNÄIDUSTUS

Toode sisaldab gentamitsiinsulfaati. Tuleb rakendada sobivaid ettevaatusabinõusid, et patsient ei oleks selle antibiootikumi suhtes ülitundlik.

MAGYAR

EU FIGYELMEZTETÉS: Kizárólag professzionális felhasználásra.

FELHASZNÁLÁSI JAVALLATOK

A Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) humán gaméták és embriók manipulálását magába foglaló asszisztált reprodukciós eljárásokban való alkalmazásra szolgál. Az MHM-C kifejezetten petesejtkinyerő médiumként történő alkalmazásra szolgál a petefészektűszők aspirációs eljárásai során (nem a petefészektűszők öblítésére), továbbá a sperma mosására az IVF és ICSI megtermékenyítési eljárások előtt, valamint az embriók átvitelére a méhbe az embrió-transzfer eljárások során.

TERMÉKISMERTETÉS

Az MHM-C egy kétszeresen pufferelt oldat (HEPES és MOPS). Az MHM humán szérumalbumint (HSA) tartalmaz 5 mg/ml-es végső fehérjekoncentrációhoz, valamint gentamicin-szulfát antibiotikumot (9,5 µg/ml).

ÖSSZETÉTEL:

Sók és ionok	Energiaszubsztrátok
Kálium-foszfát	Nátrium-laktát
Nátrium-klorid	Nátrium-piruvát
Kálium-klorid	Glükóz
Kalcium-klorid	Fehérjeforrás
Magnézium-szulfát	Humán szérumalbumin
Aminosavak	Antibiotikum
Glicin	Gentamicin-szulfát
Taurin	pH-indikátor
Puffer	Fenolvörös
HEPES	Víz
Nátrium-bikarbonát	Injekcióhoz való
MOPS	minőségű víz

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS

Az MHM-C egy kezelőmédium, amelyet membránszűrővel és aszeptikus módon dolgoztak fel a 10⁻³-os sterilizációs szintnek (sterility assurance level, SAL) megfelelő előállítású eljárásokkal.

Az MHM-C minden gyártási tételét tesztelik az alábbiakra:

- endotoxinra limulus amöbocita lizátum (LAL) módszerrel (≤ 1,00 EU/ml);
- biokompatibilitásra egérembrió assay-vel (egy sejt, ≥ 80% kiterjesztett blaszociszta, 96 óra);
- sterilítésre a jelenlegi Amerikai Gyógyszerkönyv <71> sterilítási vizsgálatával;
- emberi sperma túlélési assay-re (HSSA, ≥ 70% motilitás, 24 óra).

Minden eredményről jelentés készül egy tétel-specifikus analitikai bizonylaton, amely kérésre hozzáférhető.

PUFFERRENDSZER

Az MHM-C olyan pufferrendszert használ, amely HEPES (N-2-hidroxietil-piperazin-N'-2-etánszulfonsav), MOPS (3 morfolinopropán-1-szulfonsav) és nátrium-bikarbonát kombinációjából áll. Ez a pufferrendszer biztosítja a fiziológias tartomány feletti (7,2–7,4) pH-t, és nem igényli CO₂-inkubátor használatát.

FEHÉRJEKIEGÉSZÍTÉS

Az MHM-C 5 mg/ml HSA-t tartalmaz. Használat előtt nem szükséges fehérjekiegészítés.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A következő általános eljárások érvényesek az MHM-C felhasználására.

Spermiummosáshoz:

Az általános módszer a hímivarsejtek ondófolyadéktól történő megtisztítására a következőket foglalja magában:

1. Melegítse a tápoldatot szobahőmérsékletre vagy 37 °C-ra.
2. Hagyja az ondót elfolyódní szobahőmérsékleten 20–30 percig.

3. Aszeptikus technikát alkalmazva tegye át az elfolyósodott ondót egy steril, 10 ml-es kúpos centrifugacsőbe, és adjon hozzá 2–3 térfogatnyi szoba-hőmérsékletű MHM-C-t (például 2 ml ondómintához 4–6 ml tápoldat szükséges). Amennyiben a spermium–médium keverék térfogata 5 ml-nél nagyobb, ossza szét két steril kúpos centrifugacsőbe, a csővenkenti térfogatot 4–6 ml-re minimalizálva, hogy a spermiumok visszanyerése a maximális legyen. Magas viszkozitású minták esetében szükség lehet további eljárásokra az összes spermium visszanyerésének biztosítására. (Lásd a Speciális eljárási szempontok részt.)
4. Centrifugálja a csöveket környezeti hőmérsékleten 10 percig, 200–300 × g erővel.
5. Steril pipettával szívja le, majd dobja ki a felülúszót a „spermiumpellet”-ről. Ezután újra szuszpendálja fel a spermiumokat úgy, hogy a csövet kívülről, óvatosan pöccintgeti mutatóujjával. (Megjegyzés: Ne használjon vortex keverőt ehhez a lépéshez.) Szuszpendálja fel a spermiumokat 1–2 ml friss médiumban, fedje le újra, és óvatosan keverje össze a cső fel-le fordításával. Az első centrifugálási lépésnél szétozott mintákat most újra össze kell rakni egy csőbe.
6. Centrifugálja újra a 4. lépésnél leírtak szerint.
7. Steril pipettával távolítsa el és dobja el a felülúszót, majd szuszpendálja fel újra a spermiumpelletet óvatosan, kézzel rázogatva. Egészítse ki friss médiummal 0,5 ml végtérfogatra. A spermiumok készen állnak az asszisztált reprodukciós eljárásokra. (Megjegyzés: A nem terhes anyaméh teljes térfogata 15–56 ml.)

SPECIÁLIS ELJÁRÁSI SZEMPONTOK

Magas viszkozitású ondóminták feldolgozása:

Bizonyos minták természetüktől fogva nagyon viszkózusak, még elfolyósodás után is. Ezek a minták sűrű szirup állagúak, és a legnehezebben feldolgozhatók közé tartoznak.

1. Miután hozzáadta a médiumot az ejakulátumhoz, szívja fel és nyomja ki óvatosan a keveréket egy fecskendő és egy 18 G-s tű segítségével. Ez valamennyit „levág” a viszkózus nyálkából.
2. Korlátozza a 3. lépés médium-spermium keverékének mennyiségét centrifugacsővenként 5 ml-re az első centrifugálási lépésnél.
3. Amennyiben a tüvel és a fecskendővel (1. lépés) előkészített mintában a spermium nem képez normál módon pelletet (a spermiumok „zavaros rostként” a centrifugacső aljához tapadnak), egy steril tű és fecskendő segítségével óvatosan szivjon le annyit a felülúszóból, amennyit csak lehet anélkül, hogy megbontaná a „zavaros spermiumrostot”. Ezt legkönnyebben úgy teheti meg, hogy a tű ferde végét szorosan a centrifugacső falának támasztja, és lassan, a cső tetejétől lefelé haladva szívja le. Miután a lehető legtöbb felülúszót eltávolította, adjon hozzá 2–3 ml friss médiumot. Ismét szívja fel és nyomja ki a keveréket egy fecskendő és egy 18 G-s tű segítségével. Centrifugálja újra a keveréket. A második feldolgozás után a spermiumoknak normális pelletet kell képezniük.
4. A következő mintagyűjtéseknél meg kell kénni a beteget, hogy osztott ejakulátumot adjon, amely minimalizálja a viszkozitást a minta spermiumban gazdag részében.

Petesejtkinyerés (nem a petefészektűszők öblítésére):

Az MHM-C kiegészíthető tesztelt, gyógyászati minőségű heparinnal (2,5–10 egység/ml) a vértartalmú tüszőaspirátumok véralvadásának csökkentéséhez.

1. Melegítse az MHM-C-t szobahőmérsékletre vagy 37 °C-ra.
2. A begyűjtött tüszőaspirátumokat át kell helyezni egy üres steril csészébe.

3. Lokalizálja a petesejteket, majd távolítsa el őket a follikuláris folyadékból és az esetleges vérszennyeződésből MHM-C-vel előzetesen leöblített steril pipettákkal.
4. Öblítse le a petesejteket előzetesen felmelegített MHM-C-vel.
5. Helyezze a petesejteket ekvibrált tenyésztőmédiumra a további kezeléshez.

Embrióátvitel:

Embriók átvitelének tenyésztőmédiumból a 3. vagy 5. napon:

1. A 3 vagy 5. napon, az embriók fejlődésének megvizsgálása után, az MHM-C-t melegítse szobahőmérsékletre vagy 37 °C-ra.
2. Készítsen elő minden egyes embrióhalmaz számára egy steril csészét előmelegített MHM-C-vel.
3. Helyezzen 1,0 ml előmelegített MHM-C-t egy steril, egylyukú csésze lyukába.
4. Helyezze a csészét fűtött alapra.
5. Mossa meg az embriókat a csészében az embriók 2–3 alkalommal való felvételével és az előmelegített MHM-C minimális mennyiségében való mozgatásával a lyukon belül.
6. A mosás után az embriók készen állnak a betegbe való áthelyezésre.

TÁROLÁSI UTASÍTÁSOK ÉS STABILITÁS

Tárolja a felbontatlan üvegeket hűtve, 2 °C és 8 °C között.

Ne fagyassza le, és ne tegye ki 39 °C feletti hőmérsékletnek.

Felbontás utáni felhasználhatóság:

A 100 ml-es és 500 ml-es kiszerezésű termék felbontás után az ajánlott 2–8 °C között tárolva öt (5) hétig használható fel.

A 12 ml-es kiszerezésű termék felbontás után az ajánlott 2–8 °C között tárolva egy (1) hétig használható fel.

ÖVINTÉZKEDÉSEK ÉS FIGYELMEZTETÉSEK

Ezt a terméket az asszisztált reprodukciós eljárásokban képzett személyzet általi felhasználásra szánták. Ezen eljárások közé tartozik az az alkalmazás is, amelyre ezt a terméket szánták. A termék nem használható petefészektűszők öblítési eljárásra. Ez a médium nem használható petesejtöblítési eljárásokra.

A terméket használó intézmény felelős a termék nyomon követhetőségének fenntartásáért, és be kell tartania a nyomon követhetőségre vonatkozó országos előírásokat, ha vannak ilyenek.

Ne használja a médium olyan üvegét, amely részecskék jelenlétét, illetve zavarosságot mutat.

A 7,0 vagy alacsonyabb pH-értékek elkerülése érdekében a Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) terméket szorosan le kell zárni, amikor CO₂-inkubátorban használják.

A beszennyeződéssel járó problémák elkerülésének érdekében kezelje aszeptikus technikák alkalmazásával, az eljárás befejezése után pedig dobja el az üvegben vagy fiolában maradt összes felesleges médiumot.

EU: A humán vérből vagy plazmából készült gyógyszerkészítmények használatából eredő fertőzések megakadályozására irányuló szokásos intézkedések közé tartozik a donorok kiválasztása, az egyes véradományok és plazmapoolok szűrése a fertőzések specifikus markereire, valamint a vírusok hatástalantása/eltávolítása érdekében elvégzett hatékony gyártási lépések. Ennek ellenére a humán vérből vagy plazmából készült gyógyszerkészítmények beadásakor nem zárható ki teljesen a fertőző ágensek átadásának lehetősége. Ez érvényes az ismeretlen és újonnan megjelenő vírusokra és más kórokozókra is. Az Európai Gyógyszerkönyv leírása szerinti eljárásokkal gyártott albumin esetében nem jelentettek bizonyított vírusfertőzést. Ha az MHM-C-t beadják egy betegnek, erősen javallott a termék nevét és tételszámát feljegyezni, hogy ismert maradjon a termék tételének és a betegnek a kapcsolata.

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK: Az MHM-C humán szérumalbumint (HSA) tartalmaz. A termék előállítása során használt emberi eredetű anyag az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerhivatala által hitelesített készülékekkel vizsgálva nem adott reakciót a hepatitis C (HCV) és a humán immundeficiencia vírus (HIV) elleni antitestekkel. Azonban egyetlen vizsgálati módszer sem garantálja azt teljes bizonyossággal, hogy az emberi eredetű készítmények nem fertőzőek. Minden emberi eredetű anyagot úgy kell kezelni, mintha fertőzőképes lenne, ezért meg kell tenni az általános övintézkedéseket. A donorokat szűrtek Creutzfeldt-Jakob-kór (Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD) is.

ELLENJAVALLAT

A termék gentamicin-szulfátot tartalmaz. Megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenni, hogy megbizonyosodjon, a beteg nem szenzitizált erre az antibiotikumra.

LIEUVIŲ K.

ES PERSPĖJIMAS. Skirta naudoti tik specialistams.

NAUDOJIMO INDIKACIJA

„Multipurpose Handling Medium - Complete“ – visos sudėties terpė (MHM-C) yra skirta naudoti atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūras, susijusias su žmogaus gametų ir embrionų manipuliacijomis. MHM-C yra specialiai numatyta naudoti kaip kiaušialąsčių paėmimo terpė kiaušidžių folikulų aspiracijos procedūrų metu (bet ne kiaušidžių folikulams plauti), taip pat spermatozoidams išplauti prieš atliekant apvaisinimo procedūras *in vitro* fertilizacijos (IVF) ir intracitoplazminės spermatozoido injekcijos (ICSI) metodus ir embrionui perkelti į gimdą embrionų perkėlimo procedūrų metu.

PRIETAISO APRAŠYMAS

MHM-C – tai dvejetainis buferintas tirpalas (HEPES ir MOPS). MHM sudėtyje yra žmogaus serumo albumino (HSA), kai galutinė bendra baltymų koncentracija – 5 mg/ml, ir antibiotiko gentamicino sulfato (9,5 µg/ml).

SUDĖTIS

<u>Druskos ir jonai</u>	<u>Energetiniai substratai</u>
Kalio fosfatas	Natrio laktatas
Natrio chloridas	Natrio piruvatas
Kalio chloridas	Glukozė
Kalcio chloridas	<u>Baltymų šaltinis</u>
Magnio sulfatas	Žmogaus serumo albuminas
<u>Aminorūgštys</u>	<u>Antibiotikas</u>
Glicinas	Gentamicino sulfatas
Taurinas	<u>pH indikatorius</u>
<u>Buferinis tirpalas</u>	Fenolio raudonasis
HEPES	<u>Vanduo</u>
Natrio bikarbonatas	Injekcinio vandens kokybė
MOPS	

KOKYBĖS UŽTIKRINIMAS

MHM-C – tai manipuliacinė mitybos terpė, kuri yra filtruota naudojant membranınį filtrą ir aseptiškai paruošta taikant gamybos metodus, patvirtintus 10⁻³ sterilumo užtikrinimo lygiui (SAL) atitikt.

Kiekvienos MHM-C partijos produktai yra išbandyti pagal šiuos metodus:

- endotoksinų kiekio nustatymas pagal kardauodegio krabo (*Limulus polyphemus*) amebocitų lizato (LAL) analizės metodą (≤1,00 EU/ml);
- biologinio suderinamumo nustatymas pagal pelės embriono tyrimą (viena laštelė iki blastocistos stadijos per 96 val. subręsta ≥80 % atvejų);
- sterilumo nustatymas pagal šiuo metu patvirtintą Jungtinių Valstijų farmakopėjos sterilumo testą <71>;
- žmogaus spermatozoidų išgyvenamumo tyrimą (HSSA) (≥70 % judrumo praėjus 24 valandoms).

Visi rezultatai pateikiami pagal atskirų partijų parametrus parengtuose analizės sertifikatuose, kuriuos galima gauti užsakius.

BUFERINĖ SISTEMA

MHM-C terpės buferinė sistema sudaro HEPES (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonrūgštis), MOPS (3 morfolinopropan-1-sulfonrūgštis) ir natrio hidrokarbonato junginys. Ši buferinė sistema padeda palaikyti optimalias fiziologinio lygio pH ribas (7,2–7,4) nenaudojant CO₂ inkubatoriaus.

PAPILDYMAS BALTYMINIAIS PRIEDAIS

MHM-C sudėtyje yra 5 mg/ml HSA. Prieš naudojant papildyti baltyminiais priedais nereikia.

NAUDOJIMO NURODYMAI

Toliau nurodyta bendra darbo eiga taikant pagal MHM-C naudojimo indikacijas.

Spermatozoidų išplovimas

Bendra darbo eiga taikant spermatozoidams išplauti iš juos supančio sėklos sekreto:

1. Terpę atšildykite iki kambario arba 37 °C temperatūros.
2. Palikite sėklą 20–30 minučių kambario temperatūroje suskystėti.

3. Laikydami metodinių sterilumo reikalavimų, perkelkite suskystėjusią spermą į sterilių 10 ml talpos kūginį centrifuginį mėgintuvėlį ir pridėkite 2–3 kartus didesnę kiekį kambario temperatūros MHM-C terpės (pavyzdžiui, 2 ml spermos mėginio reikia 4–6 ml terpės). Jei spermos ir terpės mišinio tūris viršytų 5 ml, padalinus mišinį į du sterilius kūginius centrifuginius mėgintuvėlius, tūrį mėgintuvėlyje sumažinus iki 4–6 ml, atgaivinama daugiausiai spermatozoidų. Didelės klampos mėginius gali tekti papildomai apdoroti užtikrinant visišką spermos regeneraciją. (Žr. skyrių „Specialaus apdorojimo sąlygos“.)
4. Centrifuguokite mėgintuvėlius aplinkos temperatūroje 10 minučių santykinėi centrifuginei jėgai (g) esant 200–300 × g.
5. Sterilia pipete nusiurbkite ir išmeskite virš spermatozoidų nuosėdų nusistovėjusio supernatanto skystį. Tada spermatozoidus reikia resuspenduoti rodumuoju pirštu atsargiai patapšnojant išorinę mėgintuvėlio sienelę. (Pastaba. Šiam etapui negalima naudoti sukūrinės maišyklės). Spermą resuspenduokite 1–2 ml šviežios terpės kiekyje ir uždengę dangtelį vartydami sumaišykite. Pirmojo centrifugavimo etapo metu padalintus mėginius dabar reikia vėl sujungti į vieną mėgintuvėlį.
6. Dar kartą centrifuguokite pagal 4 etapo nurodymus.
7. Sterilia pipete nusiurbkite ir išmeskite supernatanto skystį ir atsargiai rankiniu būdu sujūdinami resuspenduokite spermatozoidų granules. Papildykite šviežia terpė iki bendrojo 0,5 ml tūrio. Spermatozoidai yra paruošti pagalbinio apvaisinimo procedūroms. (Pastaba. Bendras nepastojusios moters gimdos tūris yra 15–56 ml).

SPECIALAUS APDOROJIMO SĄLYGOS

Didelės klampos spermos mėginių apdorojimas:

kai kurie mėginiai yra natūraliai labai klampūs, netgi po suskystėjimo. Šie mėginiai yra tiršto sirupo konsistencijos ir gali būti vieni iš sunkiausiai pasiduodančių apdoroti.

1. Įpylę terpę į ejakuliatą, mišinį atsargiai įsiurbkite švirkštu su 18 dydžio adata ir vėl išieskite. Taip atskirsite tam tikrą klampių gleivių dalį.
2. Pirmojo centrifugavimo ciklo metu į centrifuginį mėgintuvėlį įpilkite ne daugiau kaip 5 ml pagal 3 etapo nurodymus paruošto terpės ir spermos mišinio.
3. Jei po pirminio mėginio apdorojimo adata ir švirkštų (1 etapas) sperma įprastiniu būdu nesigranuliuoja (sperma bus drumstų skaidulų, prilipusių prie centrifuginio mėgintuvėlio dugno, pavidalo), atsargiai sterilia adata įsiurbkite į švirkštą kuo daugiau supernatanto, nesuardydami drumstų spermos skaidulų. Tai galima atlikti nuožulnių adatų kraštą stipriai prispaudžiant prie centrifuginio mėgintuvėlio sienelės ir pradedant lėtai siurbti nuo mėgintuvėlio viršaus žemyn. Nusiurbus kuo daugiau supernatanto, pridėkite 2 ar 3 ml šviežios terpės. Pakartokite mišinio persiurbimo švirkštu per 18 dydžio adatą procesą. Mišinį centrifuguokite dar kartą. Po antrojo apdorojimo spermatozoidai turėtų granuliuotis įprastiniu būdu.
4. Imant kitus mėginius, paciento reikia paprašyti ejakuliuoti su pertrūkiu, kad sumažėtų ejakuliuoto mėginio spermatozoidų frakcijos klampa.

Kiaušialąsčių paėmimas (netaikant kiaušidžių folikulams plauti)

MHM-C galima papildyti patikrintos kokybės farmacinės paskirties heparinu (2,5–10 vnt./ml), kad būtų mažesnis krešėjimas folikulų aspiratuose, kuriuose yra kraujo.

1. MHM-C atšildykite iki kambario arba 37 °C temperatūros.
2. Paimtus folikulų aspiratus reikia perkelti į tuščią sterilią lėkštelę.
3. Identifikuokite kiaušialąstes ir steriliomis pipetėmis, naudodami iš anksto perlautą MHM-C terpę, jas išsiurbkite iš folikulų skysčio apsaugodami nuo galimo kraujo užkrato.

4. Plaukite kiaušialąstes pašildytoje MHM-C terpėje.
5. Perkelti kiaušialąstes į pusiausvirintą mitybinę terpę toliau apdoroti.

Embrionų perkėlimas

Embrionų perkėlimas iš mitybinės terpės 3 dieną arba 5 dieną:

1. 3 dieną arba 5 dieną įvertinę embrionų brendimą, MHM-C terpę atšildykite iki kambario arba 37 °C temperatūros.
2. Kiekvienam embrionų rinkiniui paruoškite po vieną sterilių plovimo indelį su pašildyta MHM-C terpė.
3. 1,0 ml pašildytos MHM-C terpės įlašinkite į sterilius 1 šulinėlio lėkštelės šulinėlį.
4. Plovimo indelį padėkite ant pašildyto mikroskopo stalielio.
5. Plaukite embrionus plovimo indelyje po 2–3 kartus juos paimdami ir perkeldami į kitią vietą minimaliame pašildytos MHM-C terpės kiekyje šulinėlio viduje.
6. Perplauti embrionai yra paruošti perkelti į pacientės gimdą.

LAIKYMO SĄLYGOS IR STABILUMAS

Neatidarytus buteliukus laikykite šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti ar laikyti aukštesnėje nei 39 °C temperatūroje.

Trukmė po buteliuko atidarymo:

100 ir 500 ml buteliukai – produktą reikia sunaudoti per 5 (penkias) savaites po atidarymo, jei jis laikomas rekomenduojamomis sąlygomis 2–8 °C temperatūroje. 12 ml buteliukas – produktą reikia sunaudoti per 1 (vieną) savaitę po atidarymo, jei jis laikomas rekomenduojamomis sąlygomis 2–8 °C temperatūroje.

ATSARGUMO PRIEMONĖS IR ĮSPĖJIMAI

Ši priemonė yra skirta naudoti darbuotojams, išmokytiems atlikti pagalbinio apvaisinimo procedūras. Tos procedūros apima priemonės taikymą pagal numatytąją paskirtį. Ši priemonė nėra skirta kiaušidžių folikulų plovimo procedūrai. Ši terpė nėra skirta naudoti atliekant kiaušialąsčių plovimo procedūras.

Šią priemonę naudojanti įstaiga yra atsakinga už produkto atsekamumo duomenų kaupimą ir privalo laikytis savo šalies norminių atsekamumo užtikrinimo reikalavimų, jei taikoma. Negalima naudoti jokio terpės buteliuko, jei matyti kietųjų dalelių ar skystis atrodo drumstas.

Laikant CO₂ inkubatoriuje, „Multipurpose Handling Medium - Complete“ – visos sudėties terpė (MHM-C) reikia sandariai uždengti, kad šarmingumas nesumažėtų iki pH 7,0 ar žemesnio lygio.

Siekiant išvengti užteršimo, reikia naudoti laikantis metodinių aseptikos reikalavimų, o atlikus procedūrą – išmesti visus atlikusios, iš butelio išsiurbtos terpės likučius.

ES. Taikomos standartinės priemonės siekiant išvengti infekcijų, kai naudojami iš žmogaus kraujo arba plazmos paruošti vaistiniai preparatai – donorų atranka, individualių donorinių ėminių ir jungtinių plazmos banko mėginių tikrinimas pagal specifinius infekcijų žymenis bei veiksmingi gamybos etapai virusams inaktyvinti arba sunaikinti. Nepaisant to, kai naudojami iš žmogaus kraujo ar plazmos pagaminti vaistiniai preparatai, negalima visiškai atmesti infekuotų medžiagų perdavimo galimybės. Tai taikytina ir nežinomiems ar naujai atsiradusiems virusams ir kitiems patogenams. Nėra įrodymų apie virusų perdavimą naudojant Europos farmakopėjos specifikacijas atitinkančią albuminą, pagamintą taikant patvirtintus apdorojimo metodus. Primitynai rekomenduojama kiekvieną kartą užrašyti pacientui skiriamo MHM-C produkto pavadinimą ir partijos numerį, kad būtų galima išsaugoti ir atsekti pacientams skirtų produkto partijų informaciją.

JAV. MHM-C terpės sudėtyje yra žmogaus serumo albumino (ŽSA). Šį produktą gaminant naudotos žmogaus kilmės medžiagos buvo iširtos taikant JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintus reagentų rinkinius, ir nustatyta, kad jos nereaktyvios hepatito C viruso (HCV)

antikūnų atžvilgiu ir žmogaus imunodeficio viruso (ŽIV) antikūnų atžvilgiu. Visgi joks tyrimo metodas nesuteikia visapusiškų garantijų, kad iš žmogaus kilmės medžiagų pagamintuose preparatuose nėra infekcinių ligų sukėlėjų. Visas žmogiškos kilmės medžiagas tvarkykite taip, lyg jos galėtų pernešti infekciją, naudodami visuotines atsargumo priemones. Taip pat buvo iširta, ar produktams gaminti naudotos medžiagos donorai nėra užsikrėtę Krocifeldo-Jakobo (CJD) liga.

KONTRAINDIKACIJOS

Produkto sudėtyje yra gentamicino sulfato. Būtina imtis tinkamų atsargumo priemonių užtikrinant, kad pacientė nėra alergiška šiam antibiotikui.

TÜRKÇE

AB DİKKAT: Sadece Mesleki Kullanım için.

KULLANIM ENDİKASYONU

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) ürününün insan gamet veya embriyolarının manipülasyonu ile ilgili yardımcı üreme işlemlerinde kullanılması amaçlanmıştır. Spesifik olarak MHM-C ürünü over folikülü aspirasyon işlemleri sırasında bir oosit alma vasatı olarak (over foliküllerinin yıkanarak çıkarılması için değil), IVF ve ICSI fertilizasyon işlemleri öncesinde sperm yıkamak ve embriyo transfer işlemleri sırasında embriyonun uterusu aktarılmasında kullanılmak üzere endikedir.

ÇİHAZ TANIMI

MHM-C çift tamponlu bir solüsyondur (HEPES ve MOPS). MHM son olarak 5 mg/mL toplam protein konsantrasyonu için İnsan Serum Albumini (İSA) ve Gentamisin Sülfat antibiyotigini (9,5 µg/mL) içerir.

BİLEŞİM:

<u>Tuzlar ve İyonlar</u>	<u>Enerji Substratları</u>
Potasyum Fosfat	Sodyum Laktat
Sodyum Klorür	Sodyum Piruvat
Potasyum Klorür	Glukoz
Kalsiyum Klorür	<u>Protein Kaynağı</u>
Magnezyum Sülfat	İnsan Serum Albumini
<u>Amino Asitler</u>	<u>Antibiyotik</u>
Glisin	Gentamisin Sülfat
Taurin	<u>pH Göstergesi</u>
<u>Tampon</u>	Fenol Kırmızısı
HEPES	<u>Su</u>
Sodyum Bikarbonat	Enjeksiyonluk Su Kalitesi
MOPS	

KALİTE GÜVENCE

MHM-C, 10⁻³ değerinde bir sterilite güvence düzeyini (SAL) karşılamak için doğrulanmış üretim işlemlerine göre membrandan filtrelenmiş ve aseptik olarak işlenmiş bir muamele vasatıdır.

Her MHM-C lotu şunlar için test edilir:

- Limulus Amebosit Lizat (LAL) metodolojisi ile endotoksin (≤1,00 EU/mL)
- Fare Embriyo Testiyle biyouyumluluk (96 saatte ≥%80 genişlemiş blastokist ile tek hücre)
- Mevcut USP Sterilite Testi <71> ile sterilite
- İnsan Spermi Sağkalım Testi (HSSA) (24 saatte ≥%70 motilite)

Tüm sonuçlar istek üzerine sağlanabilecek, lota özel bir Analiz Sertifikasında bildirilir.

TAMPON SİSTEMİ

MHM-C, bir HEPES (N-2-Hidroksietilpiperazin-N'-2-etansülfonik asit), MOPS (3 Morfolinopropan-1-sülfonik asit) ve Sodyum Bikarbonat kombinasyonundan oluşan bir tamponlama sistemi kullanır. Bu tamponlama sistemi fizyolojik aralıkta pH seviyesi (7,2 - 7,4) sağlar ve CO₂ inkübatörü kullanımını gerektirmez.

PROTEİN TAKVİYESİ

MHM-C 5 mg/mL İSA içerir. Kullanımdan önce herhangi bir protein takviyesi gerekmez.

KULLANMA TALİMATI

Aşağıdakiler MHM-C kullanımını endikasyonları için genel işlemlerdir.

Sperm Yıkama:

Spermin çevresindeki seminal sıvının yıkanarak giderilmesine yönelik genel bir işlem şunları içerir:

1. Vasatı oda sıcaklığına veya 37°C'ye getirin.
2. Meninin oda sıcaklığında 20 - 30 dakika boyunca sivilaşmasını bekleyin.
3. Aseptik teknikler kullanarak, sıvılaştırılmış meniye 10 mL'lik steril bir konik santrifüj tüpüne aktarın ve oda sıcaklığındaki MHM-C ürününden 2 - 3 hacim ekleyin (örneğin 2 mL'lik bir meni örneği 4 - 6 mL vasat gerektirir). Eğer sperm ile vasat karışımının hacmi 5 mL'den fazla olursa iki steril konik santrifüj tüpüne

bölün ve tüp başına hacmi 4 - 6 mL şeklinde azaltın; sperm geri kazanımı maksimize edilecektir. Tam sperm geri kazanımı sağlamak için yüksek viskoziteli örneklerin daha fazla işlenmesi gerekebilir. (Bkz. Özel İşlem Hususları kısmı).

4. Tüpleri ortam sıcaklığında, 10 dakika boyunca 200 - 300 x g değerinde bir g kuvvetiyle santrifüjleyin.
5. Steril bir pipet kullanarak aspirasyon yoluyla "sperm pelleti" üzerindeki süpernatanı çıkarıp atın. Bunun ardından sperm dıştan işaret pamağıyla tüpe nazikçe fiske vurularak tekrar süspansiyon haline getirilmelidir. (Not: Bu adım için vorteks karıştırıcı kullanmayın). Sperm 1 - 2 mL yeni vasat içinde tekrar süspansiyon haline getirin, tekrar kapağını kapatın ve inversiyon yoluyla nazikçe karıştırın. İlk santrifüjleme adımı için bölünen örnekler şimdi tek tüpte birleştirilmelidir.
6. Adım 4'teki gibi tekrar santrifüjleyin.
7. Steril bir pipet kullanarak süpernatanı çıkarıp atın ve manüel ajitasyon yoluyla sperm pelletini tekrar nazikçe süspansiyon haline getirin. 0,5 mL'lik bir son hacim için yeni vasat ekleyin. Spermler yardımcı üreme işlemleri için hazırdır. (Not: Nongravid uterusun toplam hacmi 15 - 56 mL'dir).

ÖZEL İŞLEM HUSUSLARI

Yüksek viskoziteli meni örneğinin işlenmesi:

Bazı örnekler sıvılaştırma sonrasında bile doğal olarak yüksek viskoziteye sahiptir. Bu örnekler koyu şurup kıvamına sahiptir ve işlenmeleri çok zor olabilir.

1. Bir ejakülate vasat eklendikten sonra karışımı 18 G bir iğne ve şırınga ile aspirasyonu yavaşça alıp atın. Bu, visküz mukusun bir kısmını kırarak atacaktır.
2. İlk santrifüjleme adımı için Adım 3'ten vasat-sperm karışımı miktarını santrifüj tüpü başına 5 mL ile sınırlandırın.
3. Eğer örneğin iğne ve şırınga ile ön işlemeden (Adım 1) sonra sperm normal bir şekilde "pelletleşmezse" (sperm santrifüj tüpünün dibine tutunmuş "bulanık bir lif" şeklinde görünecektir), steril bir iğne ve şırınga kullanarak ve "bulanık sperm lifini" bozmadan süpernatanın mümkün olduğunca çoğunu dikkatli bir şekilde alın. Bu, iğnenin eğimli ucunu santrifüj tüpünün duvarına sıkıca dayayarak ve aspirasyonu tüpün tepesinden başlatıp yavaşça aşağı doğru giderek gerçekleştirilebilir. Süpernatanın mümkün olduğunca çok kısmı çıkarıldığında, 2 - 3 mL yeni vasat ekleyin. Karışımı 18 G bir iğne ve şırınga ile çekme işlemini tekrarlayın. Karışımı tekrar santrifüjleyin. Sperm normal olarak ikinci işlemde sonra pelletleşmelidir.
4. Sonraki örnek alımlarında hastadan örneğin sperm bakımından zengin kısmındaki viskoziteyi minimize edecek olan bir split ejakülat (ilk birkaç damla) sağlanması istenmemelidir.

Oosit Alma (over foliküllerinin yıkanarak çıkarılması için değil):

MHM-C, kan içeren foliküler aspiratların pıhtılaşmasını azaltmak üzere kalite testlerinden geçmiş farmasötik sınıf heparinle (2,5 - 10 ünite/mL) takviye edilebilir.

1. MHM-C ürününü oda sıcaklığına veya 37°C'ye getirin.
2. Toplanan folikül aspiratları boş bir steril tabağa aktarılmalıdır.
3. Oositleri tanımlayın ve bunları MHM-C ile önceden durulanmış steril pipetler kullanarak foliküler sıvıdan ve olası kan kontaminasyonundan alın.
4. Oositleri önceden ısıtılmış MHM-C içinde durulayın.
5. Oositleri ek muamele için dengelenmiş bir kültür vasatına koyun.

Embriyo Transferi:

Embriyoların kültür vasatından gün 3 veya gün 5'te aktarılması:

1. Embriyoların gelişme açısından değerlendirilmesinden sonra gün 3 veya gün 5'te MHM-C ürününü oda sıcaklığı veya 37°C'ye getirin.

2. Her embriyo seti için önceden ısıtılmış MHM-C içeren bir steril yıkama tabağı hazırlayın.
3. Önceden ısıtılmış MHM-C ürününden 1,0 mL'yi 1 kuyuluk bir tabağın kuyusuna koyun.
4. Yıkama tabağını ısıtılmış bir tablaya koyun.
5. Embriyoları 2 - 3 kez alıp bunları kuyu içinde minimum hacimde önceden ısıtılmış MHM-C içinde hareket ettirerek yıkama tabağında yıkayın.
6. Yıkadıktan sonra embriyolar hastaya aktarılmaya hazırdır.

SAKLAMA TALİMATI VE STABİLİTE

Açılmamış şişeleri 2°C ile 8°C arasında buzdolabında saklayın.

Dondurmayın veya 39°C üzerinde sıcaklıklara maruz bırakmayın.

Şişe açılmasından sonraki süre:

100 mL ve 500 mL şişeler - ürün önerilen 2°C - 8°C koşullarında saklandığında açıldıktan sonra beş (5) hafta içinde kullanılmalıdır.

12 mL şişe - ürün önerilen 2°C - 8°C koşullarında saklandığında açıldıktan sonra bir (1) hafta içinde kullanılmalıdır.

ÖNLEMLER VE UYARILAR

Bu cihazın yardımcı üreme işlemleri konusunda eğitimli personelce kullanılması amaçlanmıştır. Bu işlemlere bu cihazın kullanımının amaçlandığı, amaçlanmış uygulama dahildir. Bu cihaz over folikülleri yıkanarak çıkarılması işleminde kullanım için değildir. Bu vasat oositlerin yıkanarak çıkarılması işlemlerinde kullanım için değildir.

Bu cihazı kullanan kurum ürünün izlenebilirliğinin sürdürülmesinden sorumludur ve geçerli olduğunda izlenebilirlikle ilgili ulusal düzenlemelere uymak zorundadır.

Partikül madde veya bulanıklık bulguları gösteren herhangi bir vasat şişesini kullanmayın.

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) bir CO₂ inkübatöründe kullanıldığında 7,0 veya altında pH seviyelerinden kaçınmak için kapağı sıkıca kapalı olmalıdır.

Kontaminasyon problemlerinden kaçınmak için aseptik tekniklerle kullanın ve açıldıktan sonra herhangi bir kontaminasyon bulgusu gösteren herhangi bir fazla vasatı atın.

AB: İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önlenmesi için alınan standart önlemler arasında donörlerin seçimi, bireysel bağışların ve plazma havuzlarının belirli enfeksiyon göstergeleri için takibi ve virüslerin inaktivasyonu/uzaklaştırılması için etkili üretim aşamalarının kullanılması yer almaktadır. Bunlara rağmen insan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünler uygulandığında bulaşıcı ajanlar bulaştırma olasılığı tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu ayrıca bilinmeyen veya yeni çıkan virüsler ve diğer patojenler için de geçerlidir. Yerleşmiş süreçlerle Avrupa Farmakopesi spesifikasyonlarına göre üretilmiş albuminle işpatlanmış virüs bulaşması raporu yoktur. MHM-C ürününün bir hastaya her uygulanmasında ürünün isim ve parti numarasının hasta ile ürün partisi arasında bir bağlantıyı sürdürmek açısından kaydedilmesi kuvvetle önerilir.

ABD: MHM-C İnsan Serum Albumini (İSA) içerir. Bu ürünün üretilmesinde kullanılan insan kaynaklı materyal FDA lisanslı kitlelerle test edilmiş ve Hepatit C (HCV) antikorları ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) antikorları açısından reaktif olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte hiçbir test yöntemi insan kaynaklarından türetilen ürünlerin bulaşıcı olmadığı konusunda tam güvence sunmaz. Tüm insan kaynaklı materyalleri evrensel önlemler olarak ve enfeksiyon bulaştırabilirliği gibi kullanın. Kaynak materyal donörleri Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) kontrolünden de geçirilmiştir.

KONTRENDİKASYON

Ürün Gentamisin Sülfat içerir. Hastanın bu antibiyotige karşı hassas olduğundan emin olmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

SLOVENČINA

UPOZORNENIE V EÚ: Len na profesionálne použitie.

INDIKÁCIA NA POUŽITIE

Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) je určené na použitie pri postupoch asistovanej reprodukcie, ktoré zahŕňajú manipuláciu s ľudskými gamétami a embryami. MHM-C je špecificky indikované na použitie ako médium na získavanie oocytov počas postupov aspirácie ovariálnych folikulov (nie na preplachovanie ovariálnych folikulov), premývanie spermií pred oplodňovacími zákrokmi IVF a ICSI a na prenos embrya do matrice pri zákochoch prenosu embryí.

POPIS ZARIADENIA

MHM-C je dvojito pufrovaný roztok (HEPES a MOPS). MHM obsahuje ľudský sérový albumín (HSA) na výslednú celkovú koncentráciu bielkovín 5 mg/ml a antibiotiká gentamicínsulfátu (9,5 µg/ml).

ZLOŽENIE:

<u>Soli a ióny</u>	<u>Energetické substráty</u>
fosforečnan draselný	laktát sodný
chlorid sodný	pyruvát sodný
chlorid draselný	glukóza
chlorid vápenatý	<u>Zdroj bielkovín</u>
síran horečnatý	ľudský sérový albumín
<u>Aminokyseliny</u>	<u>Antibiotikum</u>
glycín	gentamicínsulfát
taurín	<u>Indikátor pH</u>
<u>Pufer</u>	fenolová červená
HEPES	<u>Voda</u>
hydrogénuhličitan sodný	kvalita vody na injekciu
MOPS	

KONTROLA KVALITY

MHM-C je manipulačné médium filtrované cez membránu a asepticky spracované podľa výrobných postupov, u ktorých bolo overené, že spĺňajú úroveň zarúčenej sterility (SAL) 10⁻³.

Každá šarža MHM-C je testovaná na stanovenie:

- endotoxínov pomocou testu amébocytového lyzátu z ostreopa amerického (LAL) (≤ 1,00 EU/ml)
- biokompatibilitu testom sterility embryí myši (v jednej bunke ≥ 80 % expandovanej blastocysty po 96 hodinách)
- sterility pomocou aktuálneho testu sterility USP <71>
- test prežitia ľudských spermií (HSSA) (≥ 70 % pôvodnej motility po 24 hodinách)

Všetky výsledky sa zaznamenávajú na certifikát analýzy pre špecifickú šaržu, ktorý je dostupný na požiadanie.

PUFROVÝ SYSTÉM

MHM-C používa pufrovací systém zložený z kombinácie HEPES (N-2-hydroxyetyl-piperazín-N'-2-etánsulfónovej kyseliny), MOPS (3 morfolínopropán-1-sulfónovej kyseliny) a hydrogénuhličitanu sodného. Tento pufrovací systém zabezpečuje udržiavanie pH vo fyziologickom rozmedzí (7,2 až 7,4) a nevyžaduje si použitie inkubátora CO₂.

DOPLNENIE BIELKOVÍN

MHM-C obsahuje 5 mg/ml HSA. Pred použitím sa nevyžaduje doplnenie bielkovín.

NÁVOD NA POUŽITIE

Nasledujúce kroky predstavujú všeobecný postup použitia MHM-C.

Premývanie spermií:

Všeobecný postup na premývanie spermií od okolitej semennej tekutiny zahŕňa:

1. Médium zahrejte na laboratórnu teplotu alebo 37 °C.
2. Semeno nechajte skvapalniť pri izbovej teplote na 20 až 30 minút.
3. Pomocou aseptickej techniky preneste skvapalnené semeno do sterilnej 10 ml kónickej skúmavky na odstreďovanie a pridajte 2 až 3 objemy MHM-C

izbovej teploty (napríklad 2 ml vzorky semena si vyžaduje 4 až 6 ml média). Ak je objem zmesi spermií s médium väčší než 5 ml, rozdeľte ho do dvoch sterilných kónických skúmaviek na odstreďovanie; minimalizáciou objemu v každej skúmavke na 4–6 ml sa maximalizuje výťažok spermií. Vysoko viskózne vzorky si môžu vyžadovať ďalšie spracovanie na zaistenie úplného výťažku spermií. (Pozri časť Osobitné ohľady pri spracovaní.)

4. Skúmavky odstreďte pri okolitej teplote 10 minút pri gravitačnej sile 200 – 300 × g.
5. Pomocou sterilnej pipety aspiráciou odstráňte a zlikvidujte supernatant nad „peletou spermií“. Spermie sa potom majú resuspendovať jemným poklepaním skúmavky zvonka ukazovák. (Poznámka: Na tento krok nepoužívajte vírivý mixér.) Spermie resuspendujte v 1 až 2 ml čerstvého média, nasadte vrchnák a jemne premiešajte prevrátením. Vzorky, ktoré boli frakcionované na prvý odstredivý krok, majú byť teraz znovu skombinované do jednej skúmavky.
6. Opakujte odstreďenie tak ako v kroku 4.
7. Pomocou sterilnej pipety odstráňte a zlikvidujte supernatant a peletu spermií resuspendujte jemným ručným pretrepaním. Pridajte čerstvé médium na konečný objem 0,5 ml. Spermie sú pripravené na postupy asistovanej reprodukcie. (Poznámka: Celkový objem netehotej matrice je 15 – 56 ml).

OSOBITNÉ OHĽADY PRI SPRACOVANÍ Spracovanie vysoko viskózných vzoriek semena:

Niektoré vzorky sú prirodzene vysoko viskózne aj po skvapalnení. Tieto vzorky majú konzistenciu hustého sirupu a môžu patriť k najťažším na spracovanie.

1. Keď je médium pridané k ejakulátu, zmes jemne aspirujte a vytlačte pomocou ihly veľkosti 18 G a striekačky. Tým sa „zostrihne“ časť viskózných hlienov.
2. Pri prvom odstreďovaní kroku obmedzte množstvo zmesi média a spermií z kroku 3 na 5 ml na skúmavku na odstreďovanie.
3. Ak po predbežnom spracovaní vzorky ihlou a striekačkou (krok 1) spermie nevytvoria „peletu“ normálnym spôsobom (spermie budú vyzerat ako „zakalené vlákno“ priľnuté ku dnu skúmavky na odstreďovanie), pozorne aspirujte čo najviac supernatantu bez porušenia „zakaleného vlákna spermií“ pomocou sterilnej ihly a striekačky. Toto možno vykonať pevným pridržaním skoseného okraja ihly oproti stene skúmavky na odstreďovanie a pomalým začatím aspirácie od vrchu skúmavky smerom nadol. Keď je odstránené čo najväčšie množstvo supernatantu, pridajte 2 alebo 3 ml čerstvého média. Zopakujte proces natahovania zmesi pomocou ihly veľkosti 18 G a striekačky. Zmes znovu odstreďte. Po druhom spracovaní by spermie mali vytvoriť normálnu peletu.
4. Pri ďalších odberoch vzoriek treba požiadať pacienta, aby vyprodukoval rozdelený ejakulát, čím sa minimalizuje viskozita časti vzorky bohatej na spermie.

Získavanie oocytov (nie na preplachovanie ovariálnych folikulov):

MHM-C môže byť doplnené heparínom farmaceutickej kvality (2,5 – 10 jednotiek/ml) na zníženie zrážania folikulárnych aspirátov obsahujúcich krv.

1. MHM-C zahrejte na izbovú teplotu alebo 37 °C.
2. Odobrané folikulárne aspiráty sa majú preniesť do prázdnej sterilnej misky.
3. Identifikujte oocyt a odstráňte ich z folikulárnej tekutiny a nožnej kontaminácie krvou pomocou sterilných pipiet vopred opláchnutých MHM-C.
4. Oocyt prepláchnite vo vopred zohriatom MHM-C.
5. Oocyt vložte do ustáleného kultivačného média na ďalšiu manipuláciu.

Prenos embrya:

Prenos embryí z kultivačného média na 3. alebo 5. deň:

1. Na 3. alebo 5. deň po zhodnotení vývoja embryí zahrejte MHM-C na izbovú teplotu alebo 37 °C.
2. Pripravte jednu sterilnú misku na premývanie obsahujúcu vopred zohriate MHM-C pre každý súbor embryí.
3. Nadávajte 1,0 ml vopred zohriateho MHM-C do jamky sterilnej misky s 1 jamkou.
4. Misku na premývanie položte na vyhrievanú plošinu.
5. Embryá v miske na premývanie premyte tak, že embryá 2 – 3-krát vyberte a pohybuje nimi v minimálnom objeme vopred zohriateho MHM-C v jamke.
6. Pro premytí sú embryá pripravené na prenos do pacientky.

POKYNY NA UCHOVÁVANIE A STABILITU

Neotvorené fľaše uchovávajú v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Nezmrazujte ani nevystavujte teplotám nad 39 °C.

Trvanlivosť po otvorení fľaše:
100 ml a 500 ml fľaše – produkt sa má použiť do piatich (5) týždňov od otvorenia, keď sa uchováva pri odporúčaných podmienkach pri teplote 2 °C až 8 °C.
12 ml fľaša – produkt sa má použiť do jedného (1) týždňa od otvorenia, keď sa uchováva pri odporúčaných podmienkach pri teplote 2 °C až 8 °C.

BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA A VAROVANIA

Táto pomôcka je určená na výhradné použitie personálom vyskoleným na postupy asistovanej reprodukcie. Tieto postupy zahŕňajú určené použitie, na ktoré je táto pomôcka určená. Táto pomôcka nie je určená na použitie pri postupe preplachovania ovariálnych folikulov. Toto médium nie je určené na použitie pri postupoch preplachovania oocytov.

Pracovisko používateľa tejto pomôcky zodpovedá za udržiavanie sledovateľnosti tohto produktu a musí v potrebných prípadoch spĺňať národné predpisy týkajúce sa sledovateľnosti.

Nepoužívajte žiadnu fľašu s médium, v ktorej sa javia známky tuhých častíc alebo zákalu.

Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) musí mať tesne nasadený uzáver, keď sa používa v inkubátore CO₂, aby sa nevytvorila hladina pH 7,0 alebo menej.

Aby nevznikli problémy s kontamináciou, manipulujte s médium pomocou aseptických techník a po vybratí z fľaše zlikvidujte všetko nadbytočné médium, zvyšujúce po dokončení postupu.

EÚ: Štandardné opatrenia na prevenciu infekcií v dôsledku použitia medicínskych produktov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, skríning jednotlivých odberov a zdrojov plazmy na špecifické markery infekcií a zahŕňajú účinné výrobné kroky na inaktiváciu/ odstránenie vírusov. Napriek tomu, keď sa podávajú medicínske produkty pripravené z ľudskej plazmy alebo krvi, nemožno úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných látok. Platí to aj pre neznáme alebo vyvíjajúce sa vírusy a iné patogény. Neboli hlásené žiadne dokázané prenosy vírusov s albumínom vyrobeným podľa špecifikácií európskeho liekopisu pomocou zavedených postupov. Zakaždým, keď sa pacientovi podá MHM-C, sa dôrazne odporúča zaznamenať názov a číslo šarže produktu, aby sa zachovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou produktu.

USA: MHM-C obsahuje ľudský sérový albumín (HSA). Materiál z ľudského zdroja, použitý na prípravu tohto produktu, bol testovaný pomocou súprav licencovaných agentúrou FDA a bolo zistené, že nie je reaktívny na protilátky proti vírusu hepatitídy C (HCV) a protilátky proti vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV). Žiadna testovacia metóda však nemôže úplne zaručiť, že produkty odvodené z ľudských zdrojov nie sú infekčné. So všetkými materiálmi

z ľudských zdrojov zaobchádzajte, ako by boli schopné prenosu infekcie, s použitím všeobecných bezpečnostných opatrení. Darcovia zdrojového materiálu tiež podstúpili skríning na Creutzfeldt-Jakobovu chorobu (CJD).

KONTRAINDIKÁCIE

Tento produkt obsahuje gentamicínsulfát. Musia sa vykonať primerané bezpečnostné opatrenia aby sa zaistilo, že pacient nie je senzibilizovaný na toto antibiotikum.

БЪЛГАРСКИ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЗА ЕС: Само за професионална употреба.

ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Multipurpose Handling Medium-Complete (пълна многофункционална среда за обработка) (МНМ-С) е предназначена за употреба в процедури за асистирана репродукция, които включват манипулация с човешки гамети или ембриони. По-конкретно, МНМ-С е предназначена за използване като среда за извличане на овоцити по време на процедури на аспириране на яйчникови фоликул (не за промиване на яйчникови фоликули), промиване на сперма преди процедури на *in vitro* фертилизация (IVF) и интрацитоплазмено спермално инжектиране (ICSI) и за транспортиране на ембриона в матката по време на процедури за трансфер на ембрион.

ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО

МНМ-С е двойно буферизиран разтвор (HEPES и MOPS). МНМ съдържа човешки серумен албумин (HSA) за окончателна обща концентрация на протеин 5 mg/ml и антибиотик гентамицин сулфат (9,5 µg/ml).

СЪСТАВ:

<u>Соли и йони</u>	<u>Енергийни субстрати</u>
Калиев фосфат	Натриев лактат
Натриев хлорид	Натриев пируват
Калиев хлорид	Глюкоза
Калциев хлорид	<u>Източник на протеин</u>
Магнезиев сулфат	Човешки серумен албумин
<u>Аминокиселини</u>	<u>Антибиотик</u>
Глицин	Гентамицин сулфат
Таурин	<u>pH индикатор</u>
БУФЕР	Фенол, червен
HEPES	<u>Вода</u>
Натриев бикарбонат	Качество – вода
MOPS	за инжектиране

КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО

МНМ-С е среда за обработка, филтрирана чрез мембрана и асептично обработена съгласно производствени процедури, които са валидирани за съответствие с ниво на гарантирана стерилност (SAL) 10⁻³.

Всяка партида МНМ-С е тествана за:

- ендотоксин чрез лимулус амебоцит лизат (LAL) методология (<1,00 EU/ml),
- биосъвместимост чрез анализ с миши ембрион (MEA) (една клетка при ≥80% разширен бластоцитост 96 часа),
- стерилност чрез актуалния тест за стерилност по USP (Фармакопейата на САЩ) <71>,
- анализ за преживяемост на човешка сперма (HSSA) (≥70% подвижност при 24 часа).

Всички резултати са посочени в конкретния за партидата Сертификат за анализ, който е достъпен по заявка.

БУФЕРНА СИСТЕМА

МНМ-С използва буферна система, съставена от комбинация от HEPES (N-2-хидроксиетилпиперазин-N'-2-етансулфонова киселина), MOPS (3 морфолинопропан-1-сулфонова киселина) и натриев бикарбонат. Тази буферна система осигурява поддържане на pH ниво във физиологичния диапазон (7,2 до 7,4) и не изисква използване на CO₂ инкубатор.

СУПЛЕМЕНТИРАНЕ С ПРОТЕИН

МНМ-С съдържа 5 mg/ml HSA. Не е необходимо суплементиране с протеин преди употреба.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

По-долу следват основни процедури за показанията за употреба на МНМ-С.

Промиване на сперма:

Основната процедура за промиване на сперма от нейната околна семенна течност включва:

1. Поставете средата на стайна температура или при 37° C.
2. Оставете семенната течност да се втечни на стайна температура за 20 до 30 минути.
3. Чрез асептични методи прехвърлете втечената семенна течност в стерилна, конична, центрофужна епруветка от 10 ml и добавете 2 до 3 обема МНМ-С със стайна температура (например 2 ml проба на семенна течност изисква 4 до 6 ml среда). Ако обемът на сместа със сперма и среда е по-голям от 5 ml, разделете в две стерилни, конични, центрофужни епруветки, намалявайки обема на епруветка до 4 – 6 ml, възстановяването на спермата ще се увеличи. Проби с голям вискозитет може да изискват допълнително обработване, за да се осигури пълно възстановяване на спермата. (Вижте раздела „Съображения за специална обработка“.)
4. Центрофугирайте епруветките при околна температура за 10 минути, използвайки сила на центрофугиране g от 200 – 300 x g.
5. С помощта на стерилна пипета отстранете и изхвърлете супернатанта над „пелетата сперма“ чрез аспирация. След това спермата трябва да се ресуспендира чрез леко потупване на епруветката върху с показалеца на ръката. (Забележка: Не използвайте вихров миксер за тази стъпка.) Ресуспендирайте спермата в 1 до 2 ml прясна среда, поставете отново капачката и внимателно смесете с преобръщане. Пробите, които са били разделени за първата стъпка на центрофугиране, сега трябва да се комбинират отново в една епруветка.
6. Центрофугирайте, както в стъпка 4.
7. С помощта на стерилна пипета отстранете и изхвърлете супернатанта и ресуспендирайте пелетата сперма внимателно, като разплатите ръчно. Добавете прясна среда към окончателния обем от 0,5 ml. Спермата е готова за процедури за асистирана репродукция. (Забележка: Общият обем на празната матка е 15 – 56 ml.)

СЪОБРАЖЕНИЯ ЗА СПЕЦИАЛНА ОБРАБОТКА

Обработване на проба от семенна течност с голям вискозитет:

Някои проби са с голям вискозитет в естественото си състояние дори след втечняване. Тези проби имат консистенцията на гъст сироп и може да са много трудни за обработване.

1. След добавяне на средата към еякулат аспирирайте и изтласкайте обратно сместа внимателно, като използвате спринцовка и игла с размер 18 G (Gauge). Това ще „отнеме“ част от вискозната слюз.
2. Ограничете количеството смес среда-сперма от стъпка 3 до 5 ml на центрофужна епруветка за първата стъпка на центрофугиране.
3. Ако след предварителната обработка на пробата с иглата и спринцовката (стъпка 1) спермата не образува „пелета“ по нормален начин (спермата ще изглежда като „мътно влакно“, прикрепено към дъното на центрофужната епруветка), внимателно аспирирайте максималното възможно количество супернатант, без да нарушавате „мътното влакно сперма“, с помощта на стерилна игла и спринцовка. Това може да се извърши, като държите скосения край на иглата плътно към стената на центрофужната епруветка и бавно започнете аспириране от горния край на епруветката в посока надолу. След като отстраните максималното възможно количество супернатант,

добавете 2 или 3 ml прясна среда. Повторете процедурата на изтегляне на сместа през спринцовката и иглата с размер 18 G (Gauge). Центрофугирайте отново сместа. Спермата трябва да образува пелета нормално след второто обработване.

4. При следващите събирания на проби, от пациента трябва да се поиска да предостави разделен еякулат, което ще намали вискозитета в богатата на сперматозоиди част от пробата.

Извличане на овоцити (не за промиване на яйчникови фоликули):

МНМ-С може да бъде суплементирана с тестван за качество хеларин от фармацевтичен клас (2,5 – 10 единици/ml), за да се намали образуването на съсирци във фоликулните аспириати, съдържащи кръв.

1. Поставете МНМ-С на стайна температура или при 37° C.
2. Събраните фоликулни аспириати трябва да се прехвърлят в празен стерилен съд.
3. Идентифицирайте овоцитите и ги отстранете от фоликулната течност и възможната кръвна контаминация с помощта на стерилни пипети, предварително изплакати с МНМ-С.
4. Изплакнете овоцитите в предварително затоплената МНМ-С.
5. Поставете овоцитите в еквилибрирана културелна среда за последващо обработване.

Трансфер на ембрион:

Прехвърляне на ембриони от културелна среда в ден 3 или ден 5:

1. В ден 3 или ден 5 след оценката на развитието на ембрионите поставете МНМ-С на стайна температура или при 37° C.
2. Пригответе един стерилен съд за промиване, съдържащ предварително затоплената МНМ-С, за всяка група от ембриони.
3. Поставете 1,0 ml предварително затоплена МНМ-С в ямката на стерилния съд с една ямка.
4. Поставете съда за промиване върху затоплена платформа.
5. Промийте ембрионите в съда, като хванете ембрионите 2–3 пъти и ги раздвижете в минимален обем предварително затоплена МНМ-С в ямката.
6. След промиване ембрионите са готови за прехвърляне в пациента.

ИНСТРУКЦИИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ

Съхранявайте неотворените бутилки охладени при температура от 2° C до 8° C.

Не замразявайте и не излагайте на температури, по-високи от 39° C.

Годност след отваряне на бутилката:

Бутилки от 100 ml и 500 ml – Продуктът трябва да се използва в рамките на пет (5) седмици след отварянето, когато се съхранява при препоръчаните условия от 2° C до 8° C.

Бутилка от 12 ml – Продуктът трябва да се използва в рамките на една (1) седмица след отварянето, когато се съхранява при препоръчаните условия от 2° C до 8° C.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Това изделие е предназначено за използване от персонал, обучен в процедурите за асистирана репродукция. Тези процедури включват планираното приложение, за което това изделие е предназначено. Това изделие не е предназначено за използване в процедура за промиване на яйчникови фоликули. Тази среда не е предназначена за използване в процедури за промиване на овоцити.

Учреждението на потребителя на това изделие носи отговорност за поддържане на проследяемостта на продукта и трябва да спазва националните разпоредби относно проследяемостта, когато е приложимо.

Не използвайте бутилка със среда, която показва признаци на наличие на твърди частици или помътняване.

Multipurpose Handling Medium – Complete (МНМ-С) трябва да бъде плътно затворена, когато се използва в CO₂ инкубатор, за да се избегне pH ниво 7,0 или по-ниско.

За да избегнете проблеми, свързани със замърсяване, работете чрез асептични методи и, след като е извадено от бутилката, изхвърлете всякакво излишно количество среда, което остава след завършване на процедурата.

ЕС: Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, възникващи в резултат от използване на медицински продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донори, скрининг на отделните донорски проби и плазмени пулове за конкретни маркери на инфекции и включване на ефективни производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат медицински продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, вероятността от предаване на инфекциозни агенти не може да бъде изключена напълно. Това се отнася също и за неизвестни или нововъзникващи вируси и други патогени. Няма данни за доказано предаване на вируси с албумин, произведен съгласно спецификациите на Европейската фармакопейа чрез установени процеси. Настоятелно се препоръчва всеки път, когато МНМ-С се прилага върху пациент, името и партидният номер на продукта да се записват, за да се поддържа връзка между пациента и партидата на продукта.

САЩ: МНМ-С съдържа човешки серумен албумин (HSA). Материалът от човешки произход, използван при производството на този продукт, е тестван чрез лицензирани от FDA комплекти и е установено, че е неактивен за антителата за хепатит С (HCV) и антителата за човешки имунодефицитен вирус (HIV). Въпреки това никой метод за тестване не предлага пълна гаранция, че продуктите, извлечени от човешки материал, са безвредни. Работете с всички материали от човешки произход като с материали, способни да предават инфекции, като използвате универсални предпазни мерки. Донорите на изходния материал са били подложени на скрининг за болестта на Кройцфелд-Якоб (CJD).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Продуктът съдържа гентамицин сулфат. Трябва да се предприемат необходимите предпазни мерки, за да се гарантира, че пациентът не е сенситизиран към този антибиотик.

HRVATSKI

UPOZORENJE ZA EU: samo za profesionalnu upotrebu.

INDIKACIJE ZA UPOTREBU

Medij Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) namijenjen je za upotrebu u postupcima potpomognute oplodnje koji uključuju rukovanje ljudskim gametama ili zamecima. Konkretno, MHM-C indiciran je za upotrebu kao medij za prikupljanje oocita tijekom postupaka aspiracije folikula jajnika (ne za ispiranje folikula jajnika), ispiranje sjemena prije postupaka oplodnje IVF-om i ICSI-jem te prijenos zametka u maternicu tijekom postupaka prijenosa zametka.

OPIS PROIZVODA

MHM-C otopina je s dva pufera (HEPES i MOPS). MHM sadrži humani serumski albumin (HSA) čime se postiže ukupna konačna koncentracija proteina od 5 mg/ml i antibiotik gentamicinsulfat (9,5 µg/ml).

SASTAV:

Soli i ioni	Energetski supstrati
Kalijev fosfat	Natrijev laktat
Natrijev klorid	Natrijev piruvat
Kalijev klorid	Glukoza
Kalcijev klorid	Izvor proteina
Magnezijev sulfat	Humani serumski albumin
Aminokiseline	Antibiotik
Glicin	Gentamicinsulfat
Taurin	pH indikator
Pufer	Fenol crveno
HEPES	Voda
Natrijev hidrogenkarbonat	Kvaliteta u skladu s propisanim za vodu za injekcije
MOPS	

OSIGURANJE KVALITETE

MHM-C je medij za rukovanje koji je membranski filtriran i aseptički obrađen u skladu s postupcima proizvodnje za koje je potvrđeno da su u skladu s razinom osiguranja sterilnosti (SAL) koja iznosi 10⁻³.

Svaka proizvodna serija medija MHM-C testira se na:

- endotoksine primjenom metode Limulus ameobocitni lizat (LAL) (≤ 1,00 EU/ml)
- biokompatibilnost primjenom analize mišjeg zametka (jednostaničnog pri ekspanziji blastociste ≥ 80 % nakon 96 sati)
- sterilnost primjenom važećeg testa sterilnosti u skladu s Farmakopejom Sjedinjenih Američkih Država, USP <71>
- analizu preživljenja ljudskog sjemena (HSSA) (pokretljivost ≥ 70 % nakon 24 sata).

Svi rezultati navedeni su na Potvrdi o analizi svake proizvodne serije, a ta je potvrda dostupna na zahtjev.

PUFERSKI SUSTAV

MHM-C koristi se puferskim sustavom koji se sastoji od kombinacije HEPES-a (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonske kiseline), MOPS-a (3-morfolinopropan-1-sulfonske kiseline) i natrijevog hidrogenkarbonata. Ovaj puferski sustav omogućuje održavanje pH vrijednosti u fiziološkom rasponu (7,2 do 7,4) i ne iziskuje upotrebu CO₂ inkubatora.

DODAVANJE PROTEINA

MHM-C sadrži 5 mg/ml HSA-e. Prije upotrebe nije potrebno dodavati protein.

UPUTE ZA UPOTREBU

U nastavku su navedeni opći postupci za one upotrebe za koje je MHM-C indiciran.

Ispiranje sjemena:

opći postupak za ispiranje sjemena iz sjemenske tekućine koja ga okružuje sastoji se od sljedećih koraka:

1. Omogućiti mediju da postigne sobnu temperaturu ili 37 °C.

2. Omogućiti sjemenu da prijede u tekući oblik pri sobnoj temperaturi tijekom 20 do 30 minuta.
3. Primjenom aseptičkih metoda prenijeti tekuće sjeme u sterilnu epruvetu od 10 ml s konusnim dnom za centrifugu i dodati 2 do 3 volumena medija MHM-C na sobnoj temperaturi (na primjer, za uzorak sjemena od 2 ml potrebno je 4 do 6 ml medija). Ako je volumen mješavine sjemena i medija veći od 5 ml, raspodijeliti u dvije sterilne epruvete s konusnim dnom za centrifugu. Svođenjem volumena po epruveti na minimum od 4 – 6 ml omogućuje se maksimalno prikupljanje sjemena. Uzorke visoke viskoznosti možda će trebati dodatno obraditi kako bi se prikupilo cjelokupno sjeme. (Vidjeti odjeljak s posebnim napomenama za obradu.)
4. Centrifugirati epruvete na okolišnoj temperaturi 10 minuta primjenom g-sile od 200 – 300 × g.
5. Koristeći se sterilnom pipetom aspiracijom ukloniti i odložiti supernatant koji se nalazi iznad taloga sjemena. Zatim nježno lupkati vanjsku stranu epruvete kažiprstom kako bi se obnovila suspenzija sjemena. (Napomena: za ovaj se korak nemojte koristiti vrtočnom miješalicom.) Obnoviti suspenziju sjemena s 1 do 2 ml svježeg medija, ponovno začepiti i nježno miješati prevrtanjem. Uzorke koji su frakcionirani za prvi korak centrifuge sada je potrebno rekombinirati u jednu epruvetu.
6. Ponovno centrifugirati kako je navedeno u 4. koraku.
7. Sterilnom pipetom ukloniti i odložiti supernatant te obnoviti suspenziju taloga sjemena nježno mučkajući epruvetu rukom. Dodati svježi medij kako bi se postigao konačan volumen od 0,5 ml. Sjeme je spremno za postupke potpomognute oplodnje. (Napomena: ukupan volumen negravidne maternice jest 15 – 56 ml).

POSEBNE NAPOMENE ZA OBRADU

Obrada uzorka sjemena visoke viskoznosti:

neki uzorci prirodno su visoke viskoznosti čak i nakon likvefakcije. Konzistencija tih uzoraka nalikuje gustom sirupu i takve je uzorke najteže obraditi.

1. Nakon dodavanja medija u ejakulat, nježno aspirirati i izbacivati mješavinu koristeći se iglom od 18 G i štrcaljkom. To će donekle „razrežati“ viskoznu sluz.
2. Za prvi korak centrifugiranja ograničiti količinu mješavine medij-sjeme dobivenu 3. korakom na 5 ml po epruveti za centrifugu.
3. Ako se nakon obrade uzorka iglom i štrcaljkom (1. korak) sjeme ne taloži na normalan način (sjeme nalikuje na zamučena vlakna na dnu epruvete za centrifugu), sterilnom iglom i štrcaljkom pažljivo aspirirati supernatant u najvećoj mogućoj mjeri koja neće poremetiti zamučena vlakna sjemena. To se može postići čvrsto pridržavajući zakošeni vrh igle uz stijenku epruvete za centrifugu i polako aspirirajući od vrha epruvete prema dolje. Nakon što je supernatant uklonjen u najvećoj mogućoj mjeri, dodati 2 ili 3 ml svježeg medija. Ponoviti postupak povlačenja mješavine kroz iglu od 18 G i štrcaljku. Ponovno centrifugirati mješavinu. Nakon druge obrade sjeme bi se trebalo normalno taložiti.
4. Za daljnja prikupljanja uzoraka od pacijenta se mora zatražiti da odvojeno prikupi prve kapi i ostatak ejakulata. Time će se viskozitet dijela uzorka koji je bogat spermijima smanjiti na minimum.

Prikupljanje oocita (ne za ispiranje folikula jajnika):

mediju MHM-C može se dodati heparin (2,5 – 10 jedinica/ml) provjerene farmaceutske kvalitete kako bi se smanjilo zgrušavanje folikularnih aspirata koji sadrže krv.

1. Omogućiti mediju MHM-C da postigne sobnu temperaturu ili 37 °C.
2. Prikupljene folikularne aspirate prenijeti u praznu, sterilnu zdjelicu.
3. Pronaći oocite i ukloniti ih iz folikularne tekućine i moguće kontaminacije krvlju koristeći se sterilnim pipetama koje su prethodno isprane medijem MHM-C.

4. Isprati oocite u prethodno zagrijanom mediju MHM-C.
5. Staviti oocite u uravnotežen medij za kulturu za daljnje rukovanje.

Prijenos zametaka:

prijenos zametaka iz medija za kulturu 3. ili 5. dan:

1. Treći ili peti dan nakon procjene razvoja zametaka omogućiti mediju MHM-C da postigne sobnu temperaturu ili 37 °C.
2. Za svaki skup zametaka pripremiti po jednu sterilnu zdjelicu za ispiranje koja sadrži prethodno zagrijan medij MHM-C.
3. Staviti 1,0 ml prethodno zagrijanog medija MHM-C u jačicu sterilne zdjelice s 1 jačicom.
4. Staviti zdjelicu za ispiranje na grijano postolje.
5. Isprati zametke u zdjelici za ispiranje podižući zametke 2 – 3 puta i pomičući ih u jačicu u minimalnom volumenu prethodno zagrijanog medija MHM-C.
6. Nakon ispiranja zameci su spremni za prijenos u pacijenticu.

UPUTE ZA POHRANU I STABILNOST

Neotvorene boce čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzavati ni izlagati temperaturama većim od 39 °C.

Rok valjanosti nakon otvaranja boce:

boce od 100 ml i 500 ml – proizvod se mora iskoristiti u roku od pet (5) tjedana od otvaranja kada ga se čuva u preporučanim uvjetima na 2 °C do 8 °C.

boca od 12 ml – proizvod se mora iskoristiti u roku od jednog (1) tjedna od otvaranja kada ga se čuva u preporučanim uvjetima na 2 °C do 8 °C.

MJERE OPREZA I UPOZORENJA

Predviđeno je da se ovim proizvodom koristi osoblje koje je osposobljeno za postupke potpomognute oplodnje. Ti postupci uključuju primjenu za koju je namijenjen ovaj proizvod. Ovaj proizvod nije namijenjen za upotrebu u postupcima ispiranja folikula jajnika. Ovaj medij nije namijenjen za upotrebu u postupcima ispiranja oocita.

Ustanova u kojoj se upotrebljava ovaj proizvod odgovorna je za osiguravanje sljedivosti proizvoda i mora postupati u skladu s nacionalnim propisima o sljedivosti, kada je to primjenjivo.

Ne upotrebljavati niti jednu bocu medija u kojoj je vidljiva prisutnost čestične tvari ili zamućenja.

Medij Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) mora biti u čvrsto začepjenoj posudi kada ga se upotrebljava u CO₂ inkubatoru kako se ne bi postigla razina pH od 7,0 ili manja.

Da ne bi došlo do problema povezanih s kontaminacijom, medijem se mora rukovati primjenom aseptičkih metoda. Nakon što se medij izvadi iz boce, potrebno je odložiti sav višak medija koji preostane nakon završetka postupka.

EU: standardne mjere za sprječavanje infekcija uzrokovanih upotrebom lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir davatelja, testiranje pojedinačnih donacija i miješane plazme na određene biljege infekcija te uključivanje učinkovitih koraka proizvodnje kojima se inaktiviraju/ uklanjaju virusi. Unatoč tome, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa kada se primjenjuju lijekovi proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme. To se odnosi i na nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene. Nije zabilježen dokazan prijenos virusa albuminom koji je proizveden prema dobro utvrđenim postupcima u skladu sa specifikacijama europske farmakopeje. Izričito se preporučuje da se bilježi naziv i broj serije proizvoda svaki put kada se medij MHM-C primjenjuje u pacijenta kako bi se uspostavila poveznica između pacijenta i serije proizvoda.

SAD: MHM-C sadrži humani serumski albumin (HSA). Materijal ljudskog podrijetla koji je upotrijebljen za proizvodnju ovog proizvoda testiran je kompletna koje je licencirala američka Agencija za hranu i lijekove (FDA)

i utvrđeno je da nije reaktivan na protutijela na hepatitis C (HCV) ni protutijela na virus humane imunodeficijencije (HIV). Međutim, niti jednom metodom testiranja ne može se u potpunosti jamčiti da su proizvodi proizvedeni iz materijala ljudskog podrijetla neinfektivni. Svim materijalima ljudskog podrijetla mora se rukovati kao da mogu prenijeti zarazu, primjenjujući univerzalne mjere opreza. Davatelji izvornog materijala testirani su na Creutzfeldt–Jakobovu bolest (CJB).

KONTRAINDIKACIJA

Proizvod sadrži gentamicinsulfat. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi se osiguralo da pacijent nije osjetljiv na ovaj antibiotik.

MALTI

TWISSIJA GHALL-UE: Ghal Użu Professjonali Biss.

INDIKAZZJONI GHALL-UŻU

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) huwa maħsub għall-użu fi proċeduri ta' riproduzzjoni assistita li jinvolvu l-manipulazzjoni ta' gameti jew embrjuni umani. B'mod speċifiku, MHM-C huwa indikat għall-użu bhala midjum għall-irkupru tal-ooċiti matul proċeduri ta' aspirazzjoni tal-follikolu ovariku (mhux għall-iffilxjar tal-follikoli ovariči), il-ħasil tal-isperma qabel il-proċeduri ta' fertilizzazzjoni IVF u ICSI, u għat-trasport tal-embrijun għal ġol-utru matul il-proċeduri tat-trasferiment tal-embrijun.

DESKRIZZJONI TAL-APPARAT

MHM-C hija soluzzjoni b'żewġ bafers (HEPES u MOPS). MHM fih Human Serum Albumin (HSA) għal koncentrazzjoni ta' proteini totali finali ta' 5 mg/mL u l-antibjotiku Gentamicin Sulfate (9.5 µg/mL).

KOMPOŻIZZJONI:

<i>Imluħna u Joni</i>	<i>Substrati tal-Energija</i>
Potassium Phosphate	Sodium Lactate
Sodium Chloride	Sodium Pyruvate
Potassium Chloride	Glucose
Calcium Chloride	<i>Sors ta' Proteina</i>
Magnesium Sulfate	Human Serum Albumin
<i>Aċidi Amminici</i>	<i>Antibjotiku</i>
Glycine	Gentamicin Sulfate
Taurine	<i>Indikatur tal-pH</i>
<i>Bafer</i>	Phenol Red
HEPES	<i>Ima</i>
Sodium Bicarbonate	Kwalità tal-WFI
MOPS	(Ima għall-Injezzjonijiet)

ASSIGURAZZJONI TAL-KWALITÀ

MHM-C huwa midjum ta' immaniġġjar li huwa mgħoddi minn filtru ta' membrana u pproċessat b'mod asettiku b'konformità ma' proċeduri ta' produzzjoni li ġew ivalidati sabieħ jilhqgħ livell ta' assigurazzjoni ta' sterilità (SAL) of 10⁻³.

- Kull lott ta' MHM-C huwa ttestjat għal:
- Endotoxina permezz tal-metodoloġija Limulus Amebocyte Lysate (LAL) (≤1.00 EU/mL)
 - Bijokompatibbiltà permezz tal-Assaġġ tal-Embrijuni tal-Grieden (cellola waħda bi ≥80% blastocisti estiżi wara 96 siegħa)
 - Sterilità permezz tat-Test ta' Sterilità attwali tal-USP <71>
 - Assaġġ tas-Sopravivenza ta' Sperm Uman (HSSA) (≥70% motiilità wara 24 siegħa)

Ir-riżultati kollha jiġu rrapportati fuq Ċertifikat ta' Analiżi speċifiku għal-lott li huwa disponibbli jekk wiehed jitlob għalih.

SISTEMA TA' BAFER

MHM-C juża sistema ta' bafering magħmula minn kombinazzjoni ta' HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid), MOPS (3 Morpholinopropane-1-sulfonic acid) u Sodium Bicarbonate. Din is-sistema ta' bafering tipprovidi l-manutenzjoni tal-pH fuq il-firxa fisjoloġika (7.2 sa 7.4) u ma tehtiēx l-użu ta' inkubatur tal-CO₂.

SUPLIMENTAZZJONI BIL-PROTEINI

MHM-C fih 5 mg/mL HSA. Mhijex meħtieġa supplementazzjoni bil-proteini qabel ma jintuza.

ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Dawn li ġejjin huma l-proċeduri ġenerali għall-indikazzjonijiet tal-użu ta' MHM-C.

Hasil tal-Isperma:

Il-proċedura ġenerali għall-ħasil tal-isperma mill-fluwidu seminali ta' madwarha tinkludi:

- Ġib il-midjum għat-temperatura ambjentali jew 37°C.
- Ħtalli li s-semen jsir likwidu f'temperatura ambjentali għal 20 jew 30 minuta.
- Filwaqt li jintużaw teknici asettici, ittrasferixxi s-semen illikwifikat għal tubu konikali sterili taċ-ċentrifugu b'volum ta' 10 mL u žid minn 2 sa 3 volumi ta' MHM-C

b'temperatura ambjentali (pereżempju, kampjun ta' 2 mL ta' semen jeħtieġ 4 sa 6 mL ta' midjum). Jekk il-volum tat-taħlita tal-midjum tal-isperma ikun iktar minn 5 mL, qassam f'zewġ tubi konikali sterili taċ-ċentrifugu, u bit-tnaqqis tal-volum ta' kull tubu għal 4 - 6 mL, l-irkupru tal-isperma jiġi massimizzat. Kampjuni b'viskożità għolja jistgħu jkunu jeħtieġu iktar ipproċessar sabieħ jiġi žgurat l-irkupru totali tal-isperma. (Ara t-taqsimta tal-Kunsiderazzjonijiet ta' Proċessar Speċjali).

- Iċċentrifuga t-tubi f'temperatura ambjentali għal 10 minuti bl-użu ta' forza-Ġ ta' 200 - 300 × g.
- Permezz ta' pipetta sterili, neħhi u warrab is-supernatant fuq il-gerbuba tal-isperma" bi proċess ta' aspirazzjoni. L-isperma mbagħhad għandha terġa' tiġi sospiża mill-ġdid b'taptipa fuq it-tubu minn barra bl-ewwel saba'. (Nota: Tużax vortex mixer għal dan il-pass). Erga' ssospendi s-sperma f'1 sa 2 mL ta' midjum frisk, erga' aghlaq it-tapp u hawwad bil-mod permezz ta' inverżjoni. Kampjuni li kienu f'frazzjonati għall-ewwel pass taċ-ċentrifugazzjoni issa għandhom jerġġhu jingabru f'tubu wiehed.
- Erga' ċċentrifuga bħal f'Pass 4.
- Permezz ta' pipetta sterili, neħhi u warrab is-supernatant u erga' ssospendi l-gerbuba tas-isperma bil-mod permezz ta' aġitazzjoni manwali. Žid midjum frisk sa volum finali ta' 0.5 mL. L-isperma hija lesta għall-proċeduri ta' riproduzzjoni assistita. (Nota: Il-volum totali ta' utru bla widhuwa15 - 56 mL).

KUNSIDERAZZJONIJIET TA' PROĊESSAR SPEĊJALI

L-ipproċessar tal-kampjun ta' semen viskuż hafna:

Xi kampjuni jkunu b'mod naturali viskużi hafna anke wara l-likwifikazzjoni. Dawn il-kampjuni għandhom il-konsistenza ta' ġulepp tqil u jistgħu jkunu fost l-iktar diffiċli biex jiġu pproċessati.

- Wara li l-midjum jidied ma' eġakulat, aspira u neħhi t-taħlita bil-mod permezz ta' labra u siringa tad-daqs 18 gejġ. Dan għandu "kisser" fit mill-mukus viskuż.
- Illimita l-ammont tat-taħlita tal-midjum u l-isperma mill- Pass 3 għal 5 mL f'kull tubu ċentrifugali għall-ewwel pass taċ-ċentrifugazzjoni.
- Jekk wara l-ipproċessar minn qabel tal-kampjun bil-labra u s-siringa (Pass 1), l-Isperma ma tiffurmax "gerbuba" b'mod normali (l-Isperma tidher bħala "fibr mdardra" mwahħla mal-qieġ tat-tubu taċ-ċentrifugu), bil-mod aspira kemm tista' labra u siringa mingħajr ma' oċaqlaq "il-fibra tal-isperma mdardra" permezz ta' labra u siringa sterili. Dan jista' jsir billi t-tarf mċanfar tal-labra jinżamm b'mod sod mal-ġenb tat-tubu taċ-ċentrifugu u bil-mod tinbeda l-aspirazzjoni min-naha ta' fuq tat-tubu 'l isfel. Meta jkun tneħħa kemm jista' jkun mis-supernatant, žid 2 jew 3 mL ta' midjum frisk. Irrepeti l-proċess tal-ġbid tat-taħlita minn ġol-labra u s-siringa tad-daqs 18 gejġ. Erga' ċċentrifuga t-taħlita mill-ġdid. L-isperma għandha tifforma gerbuba b'mod normali wara t-tieni pproċessar.
- Fil-ġbir li jmss tal-kampjuni, il-pazjent għandu jiġi miġlub biex jipproduċi eġakulat maqsum li għandu jnaqqas il-viskożità tal-porzjon tal-kampjun li l-iktar fih sperma.

L-irkupru tal-Ooċiti (mhux għall-iffilxjar tal-follikoli ovariči):

MHM-C jista' jiġi ssupplimentat b'heparin ta' grad farmaċew-tiku ttestjat għall-kwalità (2.5 - 10 units/mL) sabieħ tinaqqas il-koagulazzjoni ta' aspirati follikulari li fihom xi demm.

- Ġib MHM-C għal temperatura ambjentali jew 37°C.
- L-aspirati follikolari miġbura għandhom jiġu trasferiti ġo dixx sterili vojt.
- Identifika l-ooċiti u neħhihom mill-fluwidu follikolari u xi kontaminazzjoni li jista' jkun hemm bid-demm permezz ta' pipetti sterili mlaħħla minn qabel b'MHM-C.
- Laħlah l-ooċiti fi MHM-C imsaħħan minn qabel.
- Poġġi l-ooċiti f'midjum tat-tkabbir ekwilibrat għal immaniġġjar ulterjuri.

Trasferiment tal-Embrijuni:

Ittrasferixxi l-embrijuni mill-midjum tat-tkabbir fit-3 jum jew il-5 jum.

- Fit-3 jum jew il-5 jum wara l-valutazzjoni tal-embrijuni għall- iżvilupp, ġib MHM-C għal temperatura ambjentali jew 37°C.
- Ipprepara dixx tal-ħasil sterili wiehed li fih MHM-C imsaħħan minn qabel għal kull sett ta' embrijuni.
- Poġġi 1.0 mL tal-MHM-C imsaħħan minn qabel fil-kavità ta' dixx sterili b'kavità waħda (1).
- Poġġi d-dixx tal-ħasil fuq pjattaforma msahħna.
- Aħsel l-embrijuni fid-dixx tal-ħasil billi tiġbor l-embrijuni 2 - 3 darbiet u ddawwarhom f' volum minimali tal-MHM-C imsaħħan minn qabel li hemm fil-kavità.
- Wara l-ħasil l-embrijuni jkunu lesti sabieħ jiġu trasferiti fil-pazjent.

ISTRUZZJONIJIET DWAR IL-ĦAŻNA U L-ISTABBILTÀ

Aħżen il-flixken mhux miftuħa fil-frigġ f'temperatura ta' bejn 2° u 8°C.

Tiffriżax u tesponieħ għal temperaturi ta' iktar minn 39°C.

Tul ta' żmien wara ljinfetaħ il-flixxun:
Flieġken ta' 100 mL u 500 mL - il-prodott għandu jintuża fi żmien (5) ġimġhat wara li jinfetaħ meta jinżamm maħżun fil-kundizzjonijiet rakkomandati ta' temperatura ta' bejn 2° sa 8°C.
Flieġken ta' 12 mL il-prodott għandu jintuża fi żmien ġimġha (1) wara li jinfetaħ meta jinżamm maħżun fil-kundizzjonijiet rakkomandati ta' temperatura ta' bejn 2° u 8°C.

PREKAWZJONIJIET U TWISSIJIET

Dan l-apparat huwa maħsub għall-użu minn persunal imħarreġ fi proċeduri ta' riproduzzjoni assistita. Dawn il-proċeduri jinkludu l-applikazzjoni indikata li għaliha huwa maħsub dan l-apparat. Dan l-apparat m'għandux jintuża fil-proċedura tal-iffilxjar tal-follikoli ovariči. Dan il-midjum m'għandux jintuża fil-proċeduri tal-iffilxjar tal-ooċiti.

Il-faċilità li-tagħmel użu minn dan l-apparat hija resoningabbi biex iżżomm il-traċċabbiltà tal-prodott u għandha tikkonforma mar-regolamenti nazzjonali li jikkonċernaw it-traċċabbiltà, fejn hu applikabbli.

M'għandek tuża l-ebda flieġkun ta' midjum li juri evidenza ta' materja partikulata jew dardir.

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) għandu jkun magħluq sew meta jkun użat f'inkubatur tal-CO₂ sabieħ jiġu evitati livelli tal-pH ta' 7.0 jew inqas.

Sabieħ jiġu evitati problemi ta' kontaminazzjoni, għandhom jintużaw teknici asettici u wara li jitneħħa mill-flixxun warrab kwalunkwe midjum żejjeđ li jibqa' wara li tintemm il-proċedura.

UE: Miżuri standard biex jiġu evitati infezzjonijiet li jirriżultaw mill-użu ta' prodotti mediċinali ppreparati minn demm jew plażma umana jinkludu l-għażla tad-donaturi, skrininjati donazzjonijiet individwali u ta' lotts ta' plażma għal markaturi speċifici ta' infezzjoni, u l-inklużjoni ta' miżuri effettivi fil-proċess tal-manifattura għall-inattivazzjoni/tneħħija ta' vajrusis. Minkejja dan, meta prodotti mediċinali ppreparati minn demm jew plażma umana jiġu amministrati, il-possibbiltà li jiġu trażmessi aġenti infettivi ma tistax tiġi eskluża kompletament. Dan applica wkoll għal viruses u patoġeni oħrajn mhux magħrufa jew ġodda. M'hemm l-ebda rapporti b'evidenza ta' trażmissjonijiet virali b'albumina li kienet prodotta skont l-ispeċifikazzjonijiet tal-Farmakopea Ewropea minn proċessi stabbiliti. Huwa rakkomandat b'mod enfatiku li kull darba li MHM-C jiġu amministrati lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott għandhom jiġu rreġistrati sabieħ tinżamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott.

L-Istati Uniti: MHM-C fih Human Serum Albumin (HSA). Il-materjal ta' sors uman użat fil-manifattura ta' dan il-prodott ġie ttestjat minn kits licenzjati mill-FDA u ntvera li mhuwiex reattiv għall-antikorpi tal-Epatite Ċ (HCV), u għall-antikorpi tal-Virus tal-Immunodeficiency Umana (HIV). Madankollu, l-ebda metodu tal-ittestjar ma joffri assigurazzjoni siħha li l-prodotti miksuba minn sorsi umani mhumiex infettivi.

Ittratta kull materjal ta' sors uman daqs li kieku għandu l-hila li jittrażmetti xi infezzjoni, bl-użu ta' prekawzjonijiet universali. Id-donaturi tas-sors tal-materja ġew iskrinjati wkoll għall-Marda Cruetzfeldt-Jakob (CJD).

KONTRAINDIKAZZJONI

Il-prodott fih Gentamicin Sulfate. Għandhom jitteħdu l-prekawzjonijiet xierqa sabieħ jiġi žgurat li l-pazjent mhuxieħ sensittizzat għal dan l-antibjotiku.

SLOVENŠČINA

OPOZORILO ZA EU: Samo za profesionalno uporabo.

INDIKACIJE ZA UPORABO

Medij Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) je namenjen za uporabo v postopkih asistiranre reprodukcije, ki vključujejo manipulacijo humanih gamet ali embrijev. Natančneje je medij MHM-C indiciran za uporabo kot medij za obnovitev oocitov med postopki aspiracije jajčnih foliklov (ne za spiranje jajčnih foliklov), spiranje semenčic pred oploditvijo s postopki IVF in ICSI ter za prenos embrija v maternico med postopki prenosa embrijev.

OPIS PRIPOMOČKA

Medij MHM-C je dvojno pufrana raztopina (HEPES in MOPS). MHM vsebuje humani serumski albumin (HSA) za končno koncentracijo celotne vsebnosti beljakovin 5 mg/ml in antibiotik gentamicinijev sulfat (9,5 µg/ml).

SESTAVA:

<u>Soli in ioni</u>	<u>Energijski substrati</u>
Kalijev fosfat	Natrijev laktat
Natrijev klorid	Natrijev piruvat
Kalijev klorid	Glukoza
Kalcijev klorid	<u>Beljakovinski vir</u>
Magnezijev sulfat	Humani serumski albumin
<u>Aminokisliline</u>	<u>Antibiotik</u>
Glicin	Gentamicinijev sulfat
Tavrin	
<u>Pufer</u>	<u>Indikator vrednosti pH</u>
HEPES	Fenol rdeče
Natrijev bikarbonat	<u>Voda</u>
MOPS	Kakovost, ki ustreza vodi za injekcije

ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

MHM-C je medij za ravnanje, ki je membransko filtriran in aseptično obdelan skladno z validiranimi proizvodnimi postopki za zagotavljanje stopnje sterilnosti (SAL) 10⁻³.

Vsaka serija medija MHM-C je testirana glede:

- prisotnosti endotoksinov z metodologijo LAL (Limulus Amebocyte Lysate) (≤ 1,00 EU/ml),
- biokompatibilnosti s testom z mišjimi embriji (encocelini; ≥ 80 % razprta blastocista po 96 urah),
- sterilnosti s trenutnim testom USP za sterilnost <71>,
- preživetja humanih semenčic (HSSA; ≥ 70 % gibljivosti po 24 urah).

Vsi rezultati so navedeni na analiznem certifikatu za vsako serijo, ki je na voljo na zahtevo.

PUFRSKI SISTEM

Medij MHM-C uporablja pufrski sistem, sestavljen iz kombinacije pufov HEPES (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonska kislina) in MOPS (3-morfolinopropan-1-sulfonska kislina) ter natrijevega bikarbonata. Ta pufrski sistem zagotavlja vzdrževanje vrednosti pH v fiziološkem območju (od 7,2 do 7,4) in ne zahteva uporabe CO₂-inkubatorja.

DODAJANJE BELJAKOVIN

MHM-C vsebuje 5 mg/ml humanega serumskega albumina (HSA). Pred uporabo ni treba dodati beljakovin.

NAVODILA ZA UPORABO

V nadaljevanju so opisani splošni postopki glede na indikacije za uporabo medija MHM-C.

Spiranje semenčic:

Splošni postopek spiranja semenčic iz okoliške semenske tekočine vključuje:

1. Poskrbite, da se medij ogreje na sobno temperaturo ali 37 °C.
2. Počakajte od 20 do 30 minut, da se sperma utekočini pri sobni temperaturi.
3. Z aseptično tehniko prenesite utekočinjeno spermo v sterilno 10 ml konično centrifugirno epruveto in dodajte od 2- do 3-kratni volumen medija MHM-C sobne temperature (2 ml vzorcu sperme je na primer treba dodati od 4 do 6 ml medija). Če je volumen

mešanice medija in sperme večji od 5 ml, ga razdelite v dve sterilni, konični, centrifugirni epruveti. Ob zmanjšanju volumna na 4–6 ml na epruveto se obnovitev sperme izboljša. Vzorce z visoko viskoznostjo bo morda treba dodatno obdelati, da se zagotovi polna obnovitev sperme. (Glejte razdelek Posebne okoliščine, ki jih je treba upoštevati pri obdelavi.)

4. Epruvete 10 minut centrifugirajte pri sobni temperaturi, pri čemer uporabite silo 200–300 × g.
5. Z aspiracijo s sterilno pipeto odstranite supernatant nad »usedlino sperme« in ga zavrzite. Spermo morate nato ponovno suspendirati tako, da s kazalcem nežno frcate po zunanji strani epruvete. (Opomba: Za ta korak ne uporabite vrtničnega mešalnika.) Ponovno suspendirajte spermo v 1 do 2 ml svežega medija, zaprite pokrovček in previdno premešajte z obračanjem. Vzorce, ki so bili frakcionirani za prvi korak centrifugiranja, je treba zdaj združiti v eno epruveto.

6. Ponovno centrifugirajte kot v 4. koraku.

7. S sterilno pipeto odstranite in zavrzite supernatant, nato pa z ročnim stresanjem nežno ponovno suspendirajte usedlino sperme. (Opomba: Dodajte toliko svežega medija, da dobite končni volumen 0,5 ml. Sperma je tako pripravljena za postopke asistiranre reprodukcije. (Opomba: Celotni volumen negravidne maternice je 15–56 ml.)

POSEBNE OKOLIŠČINE, KI JIH JE TREBA UPOŠTEVATI PRI OBDELAVI

Obdelava zelo viskoznega vzorca sperme:

Nekateri vzorci so naravno zelo viskozni, tudi ko so utekočinjeni. Takšni vzorci imajo konsistenco gostega sirupa in so lahko med najtežjimi za obdelavo.

1. Potem ko ejakulatu dodate medij, mešanico previdno aspirirajte in iztisnite z uporabo igle 18 G in brizge. Tako boste posneli nekaj viskozne sluzi.
2. Za prvi korak centrifugiranja omejite količino mešanice medija in sperme iz 3. koraka na 5 ml na centrifugirno epruveto.
3. Če po predobdelavi vzorca z iglo in brizgo (1. korak) ne nastane »usedlina« sperme kot običajno (sperma bo videti kot motna vlaknasta snov, ki se drži dna centrifugirne epruvete), s sterilno iglo in brizgo previdno aspirirajte toliko supernatanta, kot je mogoče, ne da bi pri tem posegli v motno vlaknasto spermo. To lahko naredite tako, da držite prerezani rob igle trdno ob steni centrifugirne epruvete in počasi začnete aspirirati od vrha epruvete navzdol. Ko odstranite čim več supernatanta, dodajte 2 ali 3 ml svežega medija. Ponovite postopek potega mešanice skozi iglo 18 G in brizgo. Nato mešanico ponovno centrifugirajte. Po drugi obdelavi bi morala nastati normalna usedlina sperme.
4. Pri naslednjih odvzemih vzorcev je treba bolniku naročiti, naj proizvede razdeljen ejakulat, kar bo zmanjšalo viskoznost v deležu vzorca, ki je bogat s semenčicami.

Obnovitev oocitov (ne za spiranje jajčnih foliklov):

Mediju MHM-C lahko dodate kakovosten, testiran heparin farmacevtske kakovosti (2,5–10 enot/ml), da zmanjšate strjevanje folikularnih aspiratov, ki vsebujejo kri.

1. Poskrbite, da se medij MHM-C ogreje na sobno temperaturo ali 37 °C.
2. Odvzete folikularne aspirate prenesite v prazno sterilno posodo.
3. Identificirajte oocite ter jih s sterilnimi pipetami, predhodno splaknjenimi z medijem MHM-C, odstranite iz folikularne tekočine in morebitne kontaminacije s krvjo.
4. Oocite sperite v predhodno segreti mediju MHM-C.
5. Oocite prenesite v uravnoteženo gojišče za nadaljnje ravnanje.

Prenos embrijev:

Prenos embrijev iz gojišča na 3. dan ali 5. dan:

1. Na 3. ali 5. dan, potem ko ocenite razvoj embrijev, segrejte medij MHM-C na sobno temperaturo ali 37 °C.
2. Za vsak nabor embrijev pripravite po eno sterilno posodo za spiranje, ki vsebuje predhodno segret medij MHM-C.
3. 1,0 ml predhodno segretega medija MHM-C prenesite v vdolbino sterilne posode z 1 vdolbino.
4. Posodo za spiranje postavite na ogrevano mizico.
5. Embrije sperite v posodi za spiranje tako, da jih 2- ali 3-krat dvignete in premikate okoli po čim manjši količini predhodno segretega medija MHM-C v vdolbini posode.
6. Po spiranju so embriji pripravljeni za prenos v maternico.

NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN STABILNOST

Neodprte steklenice shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ne zamrzujte in ne izpostavljajte temperaturam nad 39 °C.

Uporabnost po odprtju steklenice:

100 ml in 500 ml steklenice – če je izdelek shranjen pri priporočenih pogojih (od 2 do 8 °C), ga je treba porabiti v petih (5) tednih od odprtja.

12 ml steklenice – če je izdelek shranjen pri priporočenih pogojih (od 2 do 8 °C), ga je treba porabiti v enem (1) tednu od odprtja.

PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILO

Ta pripomoček sme uporabljati samo osebe, ki je usposobljeno za postopke asistiranre reprodukcije. Ti postopki vključujejo predvideno uporabo, za katero je ta pripomoček zasnovan. Ta pripomoček ni namenjen uporabi v postopku spiranja jajčnih foliklov. Ta medij ni namenjen uporabi v postopkih spiranja oocitov.

Ustanova, v kateri dela uporabnik tega pripomočka, je odgovorna za vzdrževanje sledljivosti izdelka in mora upoštevati nacionalne predpise glede sledljivosti, kjer je to ustrezno.

Ne uporabite nobene steklenice z medijem, v kateri opazite delce ali motnost.

Če medij Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) uporabljate v CO₂-inkubatorju, mora pokrovček biti dobro zaprt, da se pH ne zniža na 7,0 ali manj.

Za preprečitev kontaminacije morate z izdelkom ravnati z aseptičnimi tehnikami in zavreči morebitni odvečni medij, ki ste ga odstranili iz steklenice in ga med postopkom niste porabili.

EU: Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki izhajajo iz uporabe medicinskih izdelkov, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejanje posameznih darovanih bioloških materialov in združene plazme za specifične označevalce okužbe in vključitev učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pri uporabi medicinskih izdelkov, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa povzročiteljev kužnih bolezni. To velja tudi za viruse, ki so še neznan ali so se začeli širiti pred kratkim, in druge patogene. O dokazanih prenosih virusov z albuminom, proizvedenim skladno s specifikacijami Evropske farmakopeje in uveljavljenimi postopki, ni nobenih poročil. Zelo priporočljivo je, da se ob vsaki uporabi medija MHM-C pri bolniku zapiše ime in serijska številka izdelka, da se ohrani povezava med bolnikom in serijo izdelka.

ZDA: MHM-C vsebuje humani serumski albumin (HSA). Izhodni material človeškega izvora, ki se uporablja pri proizvodnji tega izdelka, je bil testiran z uporabo kompletov, potrjenih s strani FDA; testi so pokazali, da ni reaktiven na protitelesa proti hepatitisu C (HCV) in na protitelesa proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Vendar nobena testna metoda ne more popolnoma

zagotoviti, da izdelki, pridobljeni iz človeških virov, niso kužni. Pri ravnanju z vsemi materiali človeškega izvora upoštevajte možno tveganje prenosa okužbe, tj. uporabljajte univerzalne previdnostne ukrepe. Pri darovalcih izvornega materiala je bilo opravljeno tudi presejanje za Creutzfeldt-Jakobovo bolezen (CJB).

KONTRAINDIKACIJE

Izdelek vsebuje gentamicinijev sulfat. Izvesti je treba ustrezne previdnostne ukrepe za zagotavljanje, da bolnik ni občutljiv za ta antibiotik.