

## Hyaluronidase Solution

**Catalog No. 90101**
**5 x 1 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.

Avusteisiin lisääntymismenetelmiin.

Ar palīgīdzekļiem veicamām reprodūktīvām procedūram.

Voor geassisteerde voortplantingsprocedures.

Do procedur wspomagane go rozrodu.

Pentru proceduri de reproducere asistată.

För procedurer för assisterad befruktning.

Kasutamiseks abistatud viljastamisprotseduurides.

Asszisztált reprodukciós eljárásokhoz.

Skirta pagalbinio apvaisinimo procedūroms.

Yardımcı üreme işlemleri için dir.

Na postupy asistovanej reprodukcie.
















За процедури за асистирана репродукција.

Za postupke potpomognute oplodnje.

Għal proceduri ta' riproduzzjoni assistita.

Za postopke asistirane reprodukcie.

**Glossary of Symbols\*:**

	REF	Catalog Number
	LOT	Lot Number
	STERILE A	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 re-use
		Do not re-sterilize
		Do not use if package is damaged
	PHT DEHP DBP	Contains or Presence of Phthalate
		Manufacturer
	Rx Only	U.S. Caution: Federal law restricts this device to sale by or on the order of a licensed healthcare practitioner.
	CE	CE Mark
	EC REP	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.

**REFERENCES**

Elder, K. and Dale, B. Micromanipulation techniques, in *In Vitro Fertilization*, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2000, p237.

Rombauts, L. and Wood, C.E., Oocyte retrieval, in *Handbook of In Vitro Fertilization*, Trounson, A.O., and Gardner, D.K., Eds., 2<sup>nd</sup> Ed., CRC Press, Boca Raton, FL, 2000, p.78.

**FUJIFILM Irvine Scientific, Inc.**

 2511 Daimler Street, Santa Ana, California 92705 USA  
 Telephone: 1 949 261 7800 • 1 800 437 5706 Fax: 1 949 261 6522 • www.irvinesci.com

© 2019 FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. All rights reserved. The FUJIFILM Irvine Scientific logo, ECM, and P-1 are trademarks of FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. in various jurisdictions. PN 40694 Rev.14

**ENGLISH**
**EU CAUTION:** For Professional Use Only

**INDICATION FOR USE**

For use in removing cumulus cells surrounding human oocytes (denudation) in preparation for ICSI or other ART procedures.

**DEVICE DESCRIPTION**

An enzymatic solution containing 80 IU/mL of bovine derived hyaluronidase in a HEPES buffered HTF medium supplemented with 5.0 mg/mL (or 0.5 %) therapeutic grade Human Serum Albumin (HSA)\*. Gentamicin Sulfate (10 µg/mL) is included as an antibiotic.

**COMPOSITION:**

<u>Enzyme</u>	<u>Protein Source</u>
Hyaluronidase	Human Serum Albumin
<u>Buffer</u>	<u>pH indicator</u>
HEPES	Phenol Red
<u>Salts and ions</u>	<u>Energy substrate</u>
Sodium Chloride	Sodium Pyruvate
Potassium Chloride	Glucose
Magnesium Sulfate	Sodium Lactate
Potassium Phosphate	<u>Water</u>
Calcium Chloride	WFI Quality
<u>Antibiotic</u>	
Gentamicin Sulfate	

**QUALITY ASSURANCE**

 Hyaluronidase Solution is membrane filtered and aseptically processed according to manufacturing procedures which have been validated to meet a sterility assurance level (SAL) of 10<sup>-3</sup>.

Each lot of Hyaluronidase Solution is tested for:

Endotoxin by Limulus Amebocyte Lysate (LAL) methodology  
 Biocompatibility by Mouse Embryo Assay (one-cell)  
 Enzymatic Activity by the current USP Test  
 Sterility by the current USP Sterility Test <71>  
 All results are reported on a lot specific Certificate of Analysis which is available upon request.

**BUFFER SYSTEM**

 Hyaluronidase Solution uses a buffering system composed of a 21 mM HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) and 4 mM Sodium Bicarbonate combination. This buffering system provides optimum pH maintenance over the physiologic range (7.2 to 7.4) and does not require the use of a CO<sub>2</sub> incubator.

**DIRECTIONS FOR USE**

Pre-equilibrate the Hyaluronidase Solution to 37°C before use.

 (NOTE: Hyaluronidase Solution should be tightly capped if warmed in a CO<sub>2</sub> incubator to avoid pH levels of 7.0 or less.)

Dispense contents of the vial into an appropriate culture dish and place the oocytes in the Hyaluronidase Solution for no more than 30 seconds while stripping off the surrounding cumulus cells with continuous pipetting.

Immediately remove the oocytes with a minimal volume of solution (leaving behind as much cumulus as possible) and transfer to wash medium (Modified HTF + 5 mg/mL HSA). Aspirate the oocytes with a pipette to remove any remaining cumulus and corona cells.

Wash the denuded oocytes 2 more times until completely denuded.

Transfer the oocytes to Complete HTF (Cat. #9922), Complete ECM (Cat. #90140 and #90142), Complete P-1 (Cat. #9926 or #9910), HTF (Cat. #90125) supplemented with protein, P-1 (Cat. #99242) supplemented with protein or Early Cleavage Medium (Cat. #90138) supplemented with protein and identify which oocytes will be used for ICSI (or other) procedures. Denuded oocytes should

be cultured for a minimum of 1 hour before beginning ICSI procedures.

For additional details on the use of these products, each laboratory should consult its own laboratory procedures and protocols which have been specifically developed and optimized for your individual medical program.

**STORAGE INSTRUCTIONS AND STABILITY**

Store the unopened bottles refrigerated at 2-8°C.

Do not expose to temperatures greater than 39°C.

Hyaluronidase Solution is stable until the expiration date shown on the bottle label when stored as directed.

**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.

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 vial of solution which shows evidence of damage, particulate matter, cloudiness or is not reddish-orange in color. Discard the product in accordance with applicable regulations.

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

Do not expose oocytes to the Hyaluronidase Solution for greater than 30 seconds

Information on known characteristics and technical factors that could pose a risk if the product were to be re-used have not been identified therefore the product is not to be used following the initial use of the container.

**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 applies 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 FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. Reproductive Media Products culture media 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 the product.

**US:** Hyaluronidase Solution 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 pre-cautions. Donors of the source material have also been screened for CJD.

Hyaluronidase Solution contains hyaluronidase derived from bovine testes that is currently not identified as high risk material with regards to Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE).

**CONTRAINDICATION**

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

**EU-VORSICHTSHINWEIS:** Nur für den professionellen Einsatz.

### INDIKATIONEN

Zur Verwendung beim Entfernen von Cumuluszellen, die menschliche Oozyten umgeben (Denudation) zur Vorbereitung auf ICSI- oder andere ART-Verfahren (assistierte Reproduktionsverfahren).

### PRODUKTBESCHREIBUNG

Eine enzymatische Lösung mit 80 IE/ml boviner Hyaluronidase in einem HEPES-gepufferten HTF-Medium, das mit 5,0 mg/ml (oder 0,5 %) humanem Serumalbumin (HSA)\* für therapeutische Zwecke ergänzt wurde. Als Antibiotikum ist Gentamicinsulfat (10 µg/ml) enthalten.

### ZUSAMMENSETZUNG:

<u>Enzym</u>	<u>Proteinquelle</u>
Hyaluronidase	Humanalbumin
<u>Puffer</u>	<u>pH-Indikator</u>
HEPES	Phenolrot
<u>Salze und Ionen</u>	<u>Energiesubstrat</u>
Natriumchlorid	Natriumpyrovat
Kaliumchlorid	Glukose
Magnesiumsulfat	Natriumlactat
Kaliumphosphat	<u>Wasser</u>
Calciumchlorid	Wasser für
<u>Antibiotikum</u>	Injektionszwecke (WFI)
Gentamicinsulfat	

### QUALITÄTSSICHERUNG

Die aseptische Verarbeitung der membrangefilterten Hyaluronidase Solution erfolgt in Übereinstimmung mit Fertigungsverfahren, die nachweislich einen Sterilitätssicherheitswert (SAL) von  $10^{-3}$  aufweisen.

Jede Hyaluronidase Solution-Charge wird auf Folgendes geprüft:

- Endotoxine durch Limulus-Amoebocyten-Lysat-Nachweis (LAL-Methode)
- Biokompatibilität durch Mausembryo-Assay (einzellig)
- Enzymaktivität durch aktuellen USP-Sterilitätstest
- Sterilität durch aktuellen USP-Sterilitätstest <71>

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

### PUFFERSYSTEM

Hyaluronidase Solution verwendet ein Puffersystem, das sich aus einer Kombination aus 21 mM HEPES [N-(2-Hydroxyethyl)piperazin-N'-(2-ethansulfonsäure)] und 4 mM Natriumhydrogencarbonat zusammensetzt. Dieses Puffersystem bietet eine optimierte Aufrechterhaltung des pH-Werts im physiologischen Bereich (7,2 bis 7,4) und erfordert keinen CO<sub>2</sub>-Inkubator.

### GEBRAUCHSANWEISUNG

Die Hyaluronidase Solution vor der Verwendung auf 37 °C voräquillibrieren.

(HINWEIS: Wird die Hyaluronidase Solution in einem CO<sub>2</sub>-Inkubator erwärmt, ist sie fest mit einer Kappe zu verschließen, um pH-Werte von 7,0 oder weniger zu vermeiden.)

Den Inhalt des Fläschchens in eine geeignete Kulturschale geben und die Oozyten nicht länger als 30 Sekunden in der Hyaluronidase Solution lassen, während die Cumuluszellen herum durch stetiges Pipettieren entfernt werden.

Die Oozyten sofort mit einem minimalen Volumen an Lösung entfernen (wobei möglichst viel Cumulus zurückbleiben sollte) und in Waschmedium übertragen (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Die Oozyten mit einer Pipette aspirieren, um verbleibende Cumulus- und Coronazellen zu entfernen.

Die denudierten Oozyten noch 2-mal bis zur vollständigen Denudation waschen.

Die Oozyten in das Complete HTF (Bestell- Nr. 9922), Complete ECM (Bestell- Nr. 90140 und Nr. 90142), Complete P-1 (Bestell- Nr. 9926 oder Nr. 9910), HTF (Bestell- Nr. 90125) mit Proteinerdügung, P-1 (Bestell- Nr. 99242) mit Proteinerdügung oder in das Early Cleavage Medium (Bestell- Nr. 90138) mit Proteinerdügung übertragen und bestimmen, welche Oozyten für ICSI-Verfahren (oder andere Verfahren) zu verwenden sind. Denudierte Oozyten sind vor Beginn der ICSI-Verfahren mindestens 1 Stunde lang zu kultivieren.

Weitere Einzelheiten zum Gebrauch dieser Produkte sind den Verfahren und Vorschriften des jeweiligen Labors zu entnehmen, die eigens für das jeweilige medizinische Programm entwickelt und optimiert wurden.

### LAGERUNGSANWEISUNGEN UND STABILITÄT

Die ungeöffneten Flaschen bei 2–8 °C gekühlt lagern.

Nicht Temperaturen über 39 °C aussetzen.

Bei vorschriftsmäßiger Lagerung ist die Hyaluronidase Solution bis zu dem auf dem Flaschenetikett angegebenen Verfallsdatum stabil.

### 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.

Die Einrichtung des Anwenders ist für die Rückverfolgbarkeit des Produkts verantwortlich und muss alle einschlägigen geltenden Bestimmungen zur Rückverfolgbarkeit einhalten.

Fläschchen mit Lösung, die sichtbare Partikel enthält, getrübt oder nicht rötlich-orange gefärbt ist, nicht verwenden. Das Produkt gemäß den geltenden Bestimmungen entsorgen.

Um Kontaminationsprobleme zu vermeiden, stets aseptische Kautelen einhalten und überschüssiges Medium, das nach Abschluss des Verfahrens in der Flasche oder im Fläschchen verbleibt, entsorgen.

Die Oozyten nicht länger als 30 Sekunden der Hyaluronidase Solution aussetzen.

Angaben zu bekannten Merkmalen und technischen Faktoren, die bei einer Wiederverwendung des Produkts ein Risiko darstellen könnten, wurden nicht identifiziert. Daher darf das Produkt nach dem ersten Gebrauch des Behälters nicht mehr verwendet werden.

**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 unbekannte 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 Verwendung eines Reproduktionsmediums von FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. für Patienten der Name und die Chargenbezeichnung des Produktes protokolliert werden, um nachverfolgen zu können, welche Produktcharge bei welchem Patienten angewendet wurde.

**USA:** Hyaluronidase Solution 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.

Hyaluronidase Solution enthält Hyaluronidase aus Rinderhoden, die derzeit im Hinblick auf transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSE) nicht als Risikomaterial eingestuft wird.

### KONTRAINDIKATIONEN

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

**AVVERTENZA PER L'UE:** solo per uso professionale.

### INDICAZIONI PER L'USO

Per l'uso nella rimozione delle cellule del cumulo che rivestono gli ovociti umani (denuding) in preparazione per l'ICSI (iniezione intracitoplasmica di sperma) o altre procedure di riproduzione assistita.

### DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Soluzione enzimatica contenente 80 IU/ml di ialuronidasi di origine bovina in terreno HTF tamponato con HEPES integrato con 5,0 mg/ml (o 0,5%) di albumina sierica umana (HSA) di classe terapeutica\*. Contiene l'antibiotico gentamicina solfato (10 µg/ml).

### COMPOSIZIONE

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

### GARANZIA DI QUALITÀ

Il terreno Hyaluronidase Solution è 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<sup>-3</sup>.

Ciascun lotto di Hyaluronidase Solution è stato sottoposto a test specifici diretti a valutare:

- la presenza di endotossine, mediante saggio del lisato di amebociti di Limulus (LAL);
- la biocompatibilità, mediante saggio su embrioni di topo (unicellulari);
- l'attività enzimatica, mediante l'attuale test USP;
- la sterilità mediante l'attuale test di sterilità USP <71>.

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

### SISTEMA TAMPONE

Hyaluronidase Solution utilizza un sistema tampone, costituito da una combinazione di 21 mM di HEPES (acido N-2-idrossietil-piperazinil-N'-2-etansolfonico) e 4 mM di bicarbonato di sodio, che consente di mantenere il pH ottimale entro l'intervallo fisiologico (7,2-7,4) e non richiede l'uso di un incubatore a CO<sub>2</sub>.

### ISTRUZIONI PER L'USO

Prima dell'uso, pre-equilibrare Hyaluronidase Solution a 37 °C.

(NOTA: il terreno Hyaluronidase Solution deve rimanere ben tappato se riscaldato in un incubatore a CO<sub>2</sub> per evitare livelli di pH di 7,0 o inferiori.)

Versare il contenuto della fiala in una piastra di coltura idonea e collocare gli ovociti nella Hyaluronidase Solution per non più di 30 secondi durante le operazioni di asporto delle cellule del cumulo mediante pipettamento continuo.

Rimuovere immediatamente gli ovociti con un volume minimo di soluzione (liberandoli dalla maggior quantità possibile di cellule del cumulo) e trasferirli a un terreno di lavaggio (Modified HTF + 5 mg/ml di HSA). Aspirare gli ovociti con una pipetta per rimuovere tutte le cellule del cumulo e della corona radiata rimanenti.

Lavare gli ovociti sottoposti a denuding altre 2 volte, fino a ottenere il denuding completo.

Trasferire gli ovociti a un terreno Complete HTF (n. di catalogo 9922), Complete ECM (n. di catalogo 90140 e 90142), Complete P-1 (n. di catalogo 9926 o 9910), HTF (n. di catalogo 90125) con integrazione proteica, P-1 (n. di catalogo 99242) con integrazione proteica o Early Cleavage Medium (n. di catalogo 90138) con integrazione proteica e identificare gli ovociti che verranno usati per l'ICSI (iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi) o altre procedure. Gli ovociti sottoposti a denuding devono essere lasciati in coltura per almeno 1 ora prima della procedura ICSI.

Per ulteriori dettagli sull'uso di questi prodotti, il laboratorio deve consultare le procedure e i protocolli specificamente sviluppati e ottimizzati per il proprio programma medico.

### ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE E STABILITÀ

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

Non esporre a temperature superiori a 39 °C.

Nelle condizioni di conservazione raccomandate, Hyaluronidase Solution è stabile fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta del flacone.

### 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.

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 fiale di soluzione che presentino danni, particolato, torbidità o colore diverso dal rossiccio-arancione. Smaltire il prodotto ai sensi delle norme applicabili.

Per evitare problemi di contaminazione, maneggiare usando tecniche in asepsi ed eliminare ogni eccesso di terreno che mostri qualunque traccia di contaminazione dopo l'apertura.

Non esporre gli ovociti alla Hyaluronidase Solution per più di 30 secondi.

Non sono disponibili informazioni in merito a caratteristiche e fattori tecnici noti che potrebbero rappresentare un rischio qualora il prodotto dovesse essere riutilizzato. Si raccomanda pertanto di non riutilizzare il prodotto dopo l'uso iniziale del contenitore.

**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 confermate derivanti dall'utilizzo di albumina prodotta in osservanza delle specifiche della Farmacopea europea con procedimenti stabiliti. Si consiglia vivamente di registrare il nome e il numero di lotto di qualsiasi terreno di coltura per tecniche di riproduzione assistita di FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. somministrato a una paziente al fine di mantenere l'associazione tra la paziente e il lotto del prodotto.

**USA:** Hyaluronidase Solution 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 a screening per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Hyaluronidase Solution contiene ialuronidasi derivata da testicoli bovini non attualmente identificati come materiale ad alto rischio per quanto riguarda l'encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE).

### CONTROINDICAZIONI

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

**ADVERTENCIA PARA LA UE:** solo para uso profesional.

**INDICACIÓN DE USO**

Para su uso en la eliminación de las células del cúmulo que rodean los ovocitos humanos (decumulación) como preparación para la ICSI u otros procedimientos de reproducción asistida.

**DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**

Solución enzimática con 80 UI/ml de hialuronidasa bovina en un medio HTF tamponado con HEPES y suplementado con 5,0 mg/ml (o 0,5 %) de albúmina sérica humana (HSA)\* de calidad terapéutica. El sulfato de gentamicina (10 µg/ml) se incluye como antibiótico.

**COMPOSICIÓN:**

<u>Enzima</u>	<u>Fuente de proteína</u>
Hialuronidasa	Albúmina sérica humana
<u>Sistemas tampón</u>	<u>Indicador del pH</u>
HEPES	Rojo de fenol
<u>Sales e iones</u>	<u>Sustrato energético</u>
Cloruro sódico	Piruvato sódico
Cloruro potásico	Glucosa
Sulfato magnésico	Lactato sódico
Fosfato potásico	<u>Agua</u>
Cloruro cálcico	Calidad de agua para inyectables
<u>Antibiótico</u>	
Sulfato de gentamicina	

**GARANTÍA DE CALIDAD**

La Hyaluronidase Solution se filtra a través de membranas y se procesa en condiciones asépticas siguiendo unos procesos de elaboración validados para conseguir un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10<sup>-3</sup>.

Cada lote de la Hyaluronidase Solution se ha sometido a análisis de:

- Endotoxinas, por métodos LAL (lisado de amebocitos de limulus)
- Biocompatibilidad por ensayos con embriones de ratón (estadio de 1 célula)
- Actividad enzimática, por el vigente ensayo de la USP
- Esterilidad, por el vigente ensayo de esterilidad <71> de la USP

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

**SISTEMA TAMPÓN**

La Hyaluronidase Solution utiliza un sistema tampón compuesto por HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico) 21 mM y bicarbonato sódico 4 mM. Este sistema tampón mantiene el pH óptimo en el rango fisiológico (7,2-7,4) y no requiere el uso de una incubadora de CO<sub>2</sub>.

**INSTRUCCIONES DE USO**

Preequilibrar la Hyaluronidase Solution a 37 °C antes de su uso.

(NOTA: La Hyaluronidase Solution debe estar herméticamente cerrada si se calienta en una incubadora de CO<sub>2</sub> para evitar valores de pH de 7 o inferiores.)

Dispensar el contenido del vial en una placa de cultivo adecuada y colocar los ovocitos en la Hyaluronidase Solution durante no más de 30 segundos mientras se eliminan las células circundantes del cúmulo pipeteando de forma continuada.

Extraer de inmediato los ovocitos en un volumen mínimo de solución (tras retirar la mayor cantidad posible de cúmulo) y transferirlos al medio de lavado (Modified HTF + 5 mg/ml de HSA). Aspirar los ovocitos con una pipeta para eliminar las posibles células sobrantes del cúmulo y la corona.

Lavar 2 veces más los ovocitos decumulados hasta obtener la decumulación total.

Transferir los ovocitos al HTF completo (n.º de cat. 9922), al ECM completo (n.º de cat. 90140 y 90142), al P-1 completo (n.º de cat. 9926 o 9910), al HTF (n.º de cat. 90125) suplementado con proteínas, al P-1 (n.º de cat. 99242) suplementado con proteínas o al Early Cleavage Medium (n.º de cat. 90138) suplementado con proteínas e identificar qué ovocitos se utilizarán en los procedimientos ICSI (u otros). Los ovocitos decumulados se cultivarán durante 1 hora como mínimo antes de comenzar los procedimientos ICSI.

Para más detalles sobre la utilización de estos productos, consultar los protocolos y los procedimientos de su propio laboratorio, que se habrán desarrollado y optimizado específicamente de acuerdo con su programa médico particular.

**INSTRUCCIONES DE CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD**

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

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

Si se conserva siguiendo las instrucciones, la Hyaluronidase Solution se mantiene estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del frasco.

**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.

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 vial de solución que esté dañado, muestre partículas o turbidez o cuyo color no sea rojo-anaranjado. Desechar el producto de acuerdo con la reglamentación pertinente.

Para evitar problemas de contaminación, manipular con técnicas asépticas y desechar el medio sobrante si parece contaminado después de la apertura.

No exponer los ovocitos a la Hyaluronidase Solution durante más de 30 segundos.

No se han identificado con certeza las características y los factores técnicos que pudieran suponer un riesgo si se reutilizara el producto, por lo que no se debe utilizar el producto después del uso inicial del envase.

**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 informado de ningún contagio demostrado de algún virus por el uso de albúmina elaborada de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante procesos establecidos. Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre a una

paciente un medio de cultivo perteneciente a los productos para la reproducción de FUJIFILM Irvine Scientific, Inc., se registren el nombre y el número de lote del producto con la finalidad de conservar el nexo entre la paciente y el lote del producto.

**EE. UU.:** La Hyaluronidase Solution 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. Se aconseja manipular todos los materiales de origen humano como si fueran susceptibles de transmitir infecciones. Para ello, se deben tomar precauciones de carácter universal. Los donantes también fueron sometidos a análisis de detección de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La Hyaluronidase Solution contiene hialuronidasa de testículos bovinos que actualmente no se considera como material de alto riesgo en relación con las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET).

**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

Pour le prélèvement des cellules du cumulus entourant les ovocytes humains (dénudation) en préparation de l'IICS ou des autres techniques de procréation médicalement assistée.

### DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Solution enzymatique contenant 80 UI/ml d'hyaluronidase de provenance bovine dans un milieu HTF tamponné à l'HEPES et 5,0 mg/ml (ou 0,5 %) d'albumine sérique humaine (HSA) de qualité thérapeutique\*. Du sulfate de gentamicine (10 µg/ml) a été ajouté en tant qu'antibiotique.

### COMPOSITION :

<u>Enzyme</u>	<u>Source protéique</u>
Hyaluronidase	Albumine sérique humaine
<u>Tampon</u>	<u>Indicateur de pH</u>
HEPES	Rouge de phénol
<u>Sels et ions</u>	<u>Substrat énergétique</u>
Chlorure de sodium	Pyruvate de sodium
Chlorure de potassium	Glucose
Sulfate de magnésium	Lactate de sodium
Phosphate de potassium	<u>Eau</u>
Chlorure de calcium	Qualité WFI
<u>Antibiotique</u>	
Sulfate de gentamicine	

### ASSURANCE QUALITÉ

Hyaluronidase Solution est une membrane filtrée et traitée de façon 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<sup>-3</sup>.

Chaque lot de Hyaluronidase Solution a subi les tests suivants :

- Contenu en endotoxines par la méthode LAL
- Test de biocompatibilité par le test sur embryon de souris (une seule cellule)
- Activité enzymatique selon le test courant de la pharmacopée américaine (USP)
- Stérilité par les tests de stérilité courants de la pharmacopée américaine (USP) <71>

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

### SYSTÈME TAMPON

Hyaluronidase Solution utilise un système tampon composé de la combinaison de 21 mM d'HEPES (acide N-2 hydroxyéthyl pipérazine-N'-2 éthane sulfonique) et de 4 mM de bicarbonate de soude. Ce système tampon permet le maintien optimum d'un pH physiologique (7,2 à 7,4) et ne nécessite pas d'utilisation d'une étuve à CO<sub>2</sub>.

### MODE D'EMPLOI

Pré-équilibrer Hyaluronidase Solution à 37 °C avant utilisation.

(REMARQUE : Hyaluronidase Solution doit être bien fermé lors de l'utilisation d'une étuve à CO<sub>2</sub> pour éviter la baisse du pH à 7,0 ou moins.)

Répartir le contenu de la fiole dans une boîte de Pétri appropriée et placer les ovocytes dans Hyaluronidase Solution pendant 30 secondes maximum, tout en dénudant les cellules du cumulus environnantes par pipetage continu.

Prélever immédiatement les ovocytes à l'aide d'un volume minimal de solution (en conservant le maximum de cumulus possible) et les transférer dans le milieu de lavage (Modified HTF + 5 mg/ml d'HSA). Aspirer les ovocytes à l'aide d'une pipette pour prélever tout cumulus et corona radiata restants.

Laver les ovocytes dénudés à deux autres reprises jusqu'à la dénudation complète.

Transférer les ovocytes dans du Complete HTF (n° réf. 9922), Complete ECM (n° réf. 90140 et 90142), Complete P-1 (n° réf. 9926 ou 9910), HTF (n° réf. 90125), supplémenté en protéines, P-1 (n° réf. 99242), supplémenté en protéines ou Early Cleavage Medium (n° réf. 90138), supplémenté en protéines, et identifier les ovocytes qui seront utilisés pour l'IICS ou les autres procédures. Les ovocytes dénudés doivent être cultivés pendant au moins une heure avant de commencer l'IICS.

Pour plus de détails sur l'utilisation de ces produits, chaque laboratoire doit consulter ses propres procédures et protocoles standard qui ont été spécialement élaborés et optimisés pour chaque établissement médical particulier.

### CONSIGNES DE CONSERVATION ET STABILITÉ

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

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

Hyaluronidase Solution est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon lorsqu'il est conservé conformément aux instructions.

### 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.

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 cette solution si elle est détériorée, si elle contient des particules, si elle est trouble ou si elle n'est pas de couleur rouge-orangée. Jeter le produit conformément aux réglementations en vigueur.

Pour éviter les problèmes de contamination, manipuler en appliquant des techniques aseptiques et jeter l'excès de milieu restant dans le fond du flacon ou de la fiole une fois la procédure terminée.

Ne pas exposer les ovocytes à la Hyaluronidase Solution pendant plus de 30 secondes.

Les caractéristiques connues et les facteurs techniques pouvant présenter un risque en cas de réutilisation du produit n'ont pas été déterminés. Dès lors, le produit ne doit pas être utilisé après l'utilisation initiale du flacon.

**UE :** Les mesures standard permettant d'éviter les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent notamment la sélection des donneurs, le dépistage des dons individuels et des pools de plasma pour des marqueurs d'infections spécifiques et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation et/ou l'élimination de 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. Lors de chaque administration d'un milieu de culture pour la procréation de FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. à un patient, il est vivement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit afin d'établir un lien entre le patient et le lot du produit.

**USA :** Hyaluronidase Solution 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 tous subi un test de dépistage de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Hyaluronidase Solution contient de l'hyaluronidase provenant de testicules de bovins qui n'est actuellement pas identifiée comme une matière à haut risque en ce qui concerne les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST).

### 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

Para utilização na remoção de células do cumulus que rodeiam os oócitos humanos (desnudação) na preparação para ICSI ou outras ART.

### DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

Uma solução enzimática contendo 80 UI/ml de hialuronidase derivada de bovino num meio HTF tamponado com HEPES suplementado com 5,0 mg/ml (ou 0,5%) de albumina sérica humana (HSA) de categoria terapêutica\*. É incluído o antibiótico sulfato de gentamicina (10 µg/ml).

### COMPOSIÇÃO:

<u>Enzima</u>	<u>Fonte de proteína</u>
Hialuronidase	Albumina sérica humana
<u>Tampão</u>	<u>Indicador de pH</u>
HEPES	Vermelho de fenoil
<u>Sais e iões</u>	<u>Substrato energético</u>
Cloreto de sódio	Piruvato de sódio
Cloreto de potássio	Glucose
Sulfato de magnésio	Lactato de sódio
Fosfato de potássio	<u>Água</u>
Cloreto de cálcio	Qualidade WFI (água p/ preparações injetáveis)
<u>Antibiótico</u>	
Sulfato de gentamicina	

### GARANTIA DE QUALIDADE

A Hyaluronidase Solution é filtrada por membrana e processada aseticamente de acordo com os procedimentos de fabrico que foram validados para se obter um nível de garantia de esterilidade (SAL — Sterility Assurance Level) de  $10^{-3}$ .

Cada lote de Hyaluronidase Solution é submetido aos seguintes testes:

- Endotoxinas pelo ensaio de lisado de amebócitos de Limulus (LAL)
- Biocompatibilidade pelo ensaio em embrião de ratinho (unicelular)
- Atividade enzimática de acordo com o teste USP atual
- Esterilidade pelos testes de esterilidade do capítulo 71 da versão atual da USP (Farmacopeia dos EUA)

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

### SISTEMA TAMPÃO

A Hyaluronidase Solution utiliza um sistema de tamponamento composto por uma combinação de HEPES (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanossulfónico) 21 mM e bicarbonato de sódio 4 mM. Este sistema de tamponamento permite a manutenção do pH ótimo no intervalo fisiológico (7,2 a 7,4) e não requer a utilização de uma incubadora de CO<sub>2</sub>.

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Antes da utilização, deixe a Hyaluronidase Solution atingir previamente os 37 °C.

(NOTA: A Hyaluronidase Solution deve estar bem tapada quando for aquecida numa incubadora de CO<sub>2</sub> para evitar valores de pH iguais ou inferiores a 7,0.)

Dispense o conteúdo do tubo para uma placa de cultura adequada e coloque os oócitos na Hyaluronidase Solution durante um máximo de 30 segundos enquanto remove as células do cumulus circundantes com pipetagem contínua.

Retire imediatamente os oócitos com um volume mínimo de solução (deixando para trás o máximo de cumulus possível) e transfira-os para o meio de lavagem (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspire os oócitos com uma pipeta para remover as restantes células do cumulus e coroa.

Lave os oócitos desnudados mais 2 vezes até estarem totalmente desnudados.

Transfira os oócitos para o Complete HTF (ref.ª 9922), Complete ECM (ref.ª 90140 e 90142), Complete P-1 (ref.ª 9926 ou 9910), HTF (ref.ª 90125) com suplemento proteico, P-1 (ref.ª 99242) com suplemento proteico ou Early Cleavage Medium (ref.ª 90138) com suplemento proteico e identifique quais os oócitos que serão utilizados para procedimentos ICSI (ou outros). Os oócitos desnudados devem ser colocados em cultura durante um período mínimo de 1 hora antes de começar os procedimentos ICSI.

Para obter mais informações sobre a utilização destes produtos, cada laboratório deve consultar os respetivos procedimentos e protocolos que tenham sido concebidos e otimizados especificamente para o seu programa médico.

### INSTRUÇÕES DE CONSERVAÇÃO E ESTABILIDADE

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

Não exponha a temperaturas superiores a 39 °C.

A Hyaluronidase Solution é estável até ao prazo de validade indicado no rótulo do frasco, desde que conservada de acordo com as instruções recomendadas.

### 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.

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 tubo de solução com evidências de partículas, turvação ou que não tenha cor laranja-avermelhada. Elimine o produto de acordo com as regulamentações aplicáveis.

Para evitar problemas de contaminação, manipule o produto em condições de assepsia e elimine qualquer excedente de meio que apresente evidências de contaminação após a abertura.

Não exponha os oócitos à Hyaluronidase Solution durante mais de 30 segundos.

Não foram identificadas informações sobre características e fatores técnicos conhecidos que poderiam constituir um risco se o produto se destinasse a reutilização, pelo que o produto não deve ser utilizado após a primeira utilização do recipiente.

**UE:** as medidas convencionais destinadas a prevenir infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção de doadores, o rastreio de doações individuais e de bancos de plasma para deteção de marcadores específicos de infeção e 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 existem relatórios de transmissão viral comprovada com albumina fabricada de acordo com as especificações da Farmacopeia Europeia e segundo processos estabelecidos. Recomenda-se vivamente que, sempre que produtos de meios reprodutivos da FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. sejam administrados a um doente, se registre o nome e o número de lote do produto, de modo a manter uma ligação entre cada doente e o lote do produto.

**EUA:** A Hyaluronidase Solution 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. Manuseie todos os materiais de origem humana como potencialmente passíveis de transmitir infeções, adotando precauções universais. Os doadores do material de origem também foram submetidos a testes para despiste da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).

A Hyaluronidase Solution contém hialuronidase derivada de testículos de bovino que não estão atualmente identificados como sendo material de alto risco no que diz respeito a encefalopatias espongiiformes transmissíveis (EET).

### CONTRAINDICAÇÕES

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

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

## ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΡΗΣΗΣ

Για χρήση στην απομάκρυνση κυττάρων του ωοφόρου δίσκου που περιβάλλουν ανθρώπινα ωοκύτταρα (απογύμνωση) στο πλαίσιο της προετοιμασίας για ICSI ή άλλες διαδικασίες ART.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

Ενζυμικό διάλυμα που περιέχει 80 IU/mL υαλουρονιδάσης βόειας προέλευσης σε μέσο HTF με ρυθμιστικό διάλυμα HEPES, συμπληρωμένο με 5,0 mg/mL (ή 0,5%) ανθρώπινης αλβουμίνης ορού (HSA) θεραπευτικού τύπου\*. Περιλαμβάνεται θειική γενταμικίνη (10 μg/mL) ως αντιβιοτικό.

## ΣΥΝΘΕΣΗ:

<u>Ενζυμο</u> Υαλουρονιδάση	<u>Πηγή πρωτεΐνης</u> Ανθρώπινη αλβουμίνη ορού
<u>Ρυθμιστικό διάλυμα</u> HEPES	<u>Δείκτης pH</u> Ερυθρό της φαινόλης
<u>Άλατα και ιόντα</u> Χλωριούχο νάτριο Χλωριούχο κάλιο Θειικό μαγνήσιο Φωσφορικό κάλιο Χλωριούχο ασβέστιο	<u>Ενεργειακό υπόστρωμα</u> Πυροσταφυλικό νάτριο Γλυκόζη Γαλακτικό νάτριο
<u>Αντιβιοτικό</u> Θειική γενταμικίνη	<u>Νερό</u> Ποιότητα ενέσιμου ύδατος (WFI)

## ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Το Hyaluronidase Solution υποβάλλεται σε διήθηση με μεμβράνη και σε επεξεργασία με άσηπτη τεχνική σύμφωνα με διαδικασίες παρασκευής που έχουν επικυρωθεί ότι πληρούν επίπεδο διασφάλισης στείροτητας (SAL) 10<sup>-3</sup>.

Κάθε παρτίδα διαλύματος Hyaluronidase Solution ελέγχεται για τα εξής:

- Ενδοτοξίνη με τη μεθοδολογία προϊόντων λύσης αμοιβαδοειδών κυττάρων Limulus (LAL)
- Βιοσυμβατότητα μέσω προσδιορισμού εμβρύου ποντικών (ενός κυττάρου)
- Ενζυμική δραστηριότητα μέσω της τρέχουσας δοκιμασίας κατά USP
- Στείροτητα μέσω της τρέχουσας δοκιμασίας στείροτητας κατά USP <71>

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

## ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το Hyaluronidase Solution χρησιμοποιεί ρυθμιστικό σύστημα που αποτελείται από συνδυασμό 21 mM HEPES (N-(2-υδροξυαιθυλο)-πιπεραζινο-N'-2-αιθανοσουλφονικό οξύ) και 4 mM διττανθρακικού νατρίου. Αυτό το ρυθμιστικό σύστημα παρέχει βέλτιστη διατήρηση του pH σε όλο το φυσιολογικό εύρος (7,2 έως 7,4) και δεν απαιτεί τη χρήση επωαστήρα CO<sub>2</sub>.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Προ-ισορροπήστε το Hyaluronidase Solution στους 37 °C πριν από τη χρήση.

(ΣΗΜΕΙΩΣΗ: το Hyaluronidase Solution θα πρέπει να κλείνεται σφιχτά όταν πρόκειται να θερμανθεί σε επωαστήρα CO<sub>2</sub>, για την αποφυγή επιπέδων pH 7,0 ή λιγότερο.)

Διανείμετε τα περιεχόμενα του φιαλιδίου σε κατάλληλο τρυβλίο καλλιέργειας και τοποθετήστε τα ωοκύτταρα στο Hyaluronidase Solution για όχι περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα, ενώ αφαιρείτε τα κοντινά κύτταρα ωοφόρου δίσκου με συνεχές πιπετάρισμα.

Αφαιρέστε αμέσως τα ωοκύτταρα με ελάχιστο όγκο διαλύματος (αφήνοντας πίσω όσο περισσότερο ωοφόρο δίσκο μπορείτε) και μεταφέρετε σε μέσο έκπλυσης (Modified HTF + 5 mg/mL HSA). Αναρροφήστε τα ωοκύτταρα με μια πιπέτα για να αφαιρέσετε τυχόν κύτταρα ωοφόρου δίσκου και κύτταρα του ακτινωτού στεφάνου που απομένουν.

Πλύνετε τα απογυμνωμένα ωοκύτταρα 2 ακόμη φορές μέχρι να απογυμνωθούν τελείως.

Μεταφέρετε τα ωοκύτταρα σε Complete HTF (αρ. kat. 9922), Complete ECM (αρ. kat. 90140 και 90142), Complete P-1 (αρ. kat. 9926 ή 9910), HTF (αρ. kat. 90125) συμπληρωμένο με πρωτεΐνες, P-1 (αρ. kat. 99242) συμπληρωμένο με πρωτεΐνες ή Early Cleavage Medium (αρ. kat. 90138) συμπληρωμένο με πρωτεΐνες και εντοπίστε τα ωοκύτταρα που θα χρησιμοποιηθούν για διαδικασίες ICSI (ή άλλες). Τα απογυμνωμένα ωοκύτταρα θα πρέπει να καλλιεργηθούν τουλάχιστον για 1 ώρα πριν ξεκινήσουν οι διαδικασίες ICSI.

Για πρόσθετες λεπτομέρειες σχετικά με τη χρήση των προϊόντων αυτών, κάθε εργαστήριο θα πρέπει να συμβουλευτεί τις δικές του εργαστηριακές διαδικασίες και πρωτόκολλα, τα οποία έχουν αναπτυχθεί και βελτιστοποιηθεί ειδικά για το δικό του ιατρικό πρόγραμμα.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

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

Μην εκθέτετε σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 39 °C.

Το Hyaluronidase Solution είναι σταθερό έως την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα της φιάλης, όταν φυλάσσεται σύμφωνα με τις οδηγίες.

## 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 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 κανένα φιαλίδιο διαλύματος το οποίο παρουσιάζει ενδείξεις ζημιάς, σωματιδιακής ύλης, θολερότητας ή δεν έχει ανοιχτό κοκκινωπό-πορτοκαλί χρώμα. Απορρίψτε το προϊόν σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς.

Για να αποφύγετε προβλήματα με μόλυνση, χειριστείτε εφαρμόζοντας άσηπτες τεχνικές και απορρίψτε τυχόν περίσσεια μέσου που παρουσιάζει οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης μετά το άνοιγμα.

Μην εκθέτετε τα ωοκύτταρα στο Hyaluronidase Solution για περισσότερο από 30 δευτερόλεπτα.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με γνωστά χαρακτηριστικά και τεχνικούς παράγοντες, οι οποίοι θα μπορούσαν να ενέχουν κινδύνους εάν το προϊόν επαναχρησιμοποιηθεί, συνεπώς το προϊόν δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται μετά από το αρχικό άνοιγμα του περιέκτη.

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 αδρανοποίηση/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 χορηγούνται μέσα καλλιέργειας προϊόντων και μέσα αναπαραγωγής της FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. σε έναν ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, ώστε να διατηρείται ένας σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

**Η.Π.Α.:** Το Hyaluronidase Solution περιέχει ανθρώπινη αλβουμίνη ορού (HSA). \*Το υλικό ανθρώπινης προέλευσης το οποίο χρησιμοποιείται στην παρασκευή του προϊόντος αυτού έχει ελεγχθεί με εγκεκριμένα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) κιτ και έχει βρεθεί ότι δεν αντιδρά 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 δυνατό να μεταδώσουν λοίμωξη, εφαρμόζοντας γενικές προφυλάξεις. Οι δότες του αρχικού υλικού έχουν επίσης εξεταστεί για νόσο Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Το Hyaluronidase Solution περιέχει υαλουρονιδάση που προέρχεται από βόειους όρχεις που επί του παρόντος δεν θεωρείται υλικό υψηλού κινδύνου όσον αφορά τις μεταδιδόμενες σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες (TSE).

## 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.

**UPOZORNĚNÍ PRO EU:** Jen pro profesionální použití.

### INDIKACE PRO POUŽITÍ

K použití při odstranění kumulárních buněk z oocytů (denudace) při přípravě na intracytoplazmatickou injekci spermií (ICSI) a jiné postupy technik asistované reprodukce.

### POPIS PROSTŘEDKU

Enzymový roztok obsahující 80 IU/ml hyaluronidázy bovinního původu v HEPES pufovaném médiu HTF suplementovaném lidským sérovým albuminem (HSA)\* terapeutické kvality 5,0 mg/ml (nebo 0,5 %). Jako antibiotikum je přidán gentamicin-sulfát (10 µg/ml).

### SLOŽENÍ:

<u>Enzym</u>	<u>Zdroj proteinů</u>
Hyaluronidáza	Lidský sérový albumin
<u>Pufr</u>	<u>Indikátor pH</u>
HEPES	Fenolová červec
<u>Soli a ionty</u>	<u>Energetický substrát</u>
Chlorid sodný	Pyruvát sodný
Chlorid draselný	Glukóza
Síran hořečnatý	Mléčnan sodný
Fosforečnan draselný	<u>Voda</u>
Chlorid vápenatý	V kvalitě vody pro injekci
<u>Antibiotikum</u>	
Gentamicin-sulfát	

### ZAJIŠTĚNÍ KVALITY

Hyaluronidase Solution je filtrováno přes membránu a asepticky zpracováno podle výrobních metod, které byly validovány pro úroveň zajištění sterility (SAL) 10<sup>-3</sup>.

Každá šarže Hyaluronidase Solution je testována na: endotoxin testem Limulus Amebocyte Lysate (LAL), biokompatibilitu testem na myších embryích (jednobuněčných), aktivitu enzymu aktuálně používaným testem podle lékopisu USA, sterilitu aktuálně používaným testem na kontrolu sterility podle lékopisu USA <71>.

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

### PUFRAČNÍ SYSTÉM

Hyaluronidase Solution používá pufrační systém sestávající z kombinace 21 mM HEPES (kyselina N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonová) a 4 mM hydrogenuhličitanu sodného. Tento pufrační systém zajišťuje udržování optimálního pH v rámci fyziologického rozsahu (7,2 až 7,4) a nevyžaduje použití CO<sub>2</sub> inkubátoru.

### NÁVOD K POUŽITÍ

Hyaluronidase Solution před použitím ekvilibrujte na teplotu 37 °C.

(POZNÁMKA: Pokud bude roztok Hyaluronidase Solution ohříván v CO<sub>2</sub> inkubátoru, musí být těsně uzavřený, aby se předešlo pH hodnotě 7,0 nebo nižší.)

Vyprázdněte obsah lahvičky do vhodné kultivační misky a vložte oocyty do roztoku Hyaluronidase Solution na maximálně 30 sekund; kumulární buňky, které je obklopují, přitom uvolňujte průběžným pipetováním.

Oocyty okamžitě vyjměte s minimálním objemem roztoku (ponechte v misce co nejvíce kumulárních buněk) a přeneste do promývacího média (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspiraci oocytů pipetou odstraňte veškeré zbývající kumulární buňky a buňky corona radiata.

Denudované oocyty promyjte ještě 2×, dokud nejsou zcela denudovány.

Přeneste oocyty do Complete HTF (kat. č. 9922), Complete ECM (kat. č. 90140 a č. 90142), Complete P-1 (kat. č. 9926 nebo č. 9910), HTF (kat. č. 90125) suplementovaného proteinem, P-1 (kat. č. 99242) suplementovaného proteinem nebo Early Cleavage Medium (kat. č. 90138) suplementovaného proteinem a označte oocyty, které se použijí pro postupy ICSI (nebo jiné). Denudované oocyty je třeba před zahájením postupů ICSI minimálně 1 hodinu kultivovat.

Další informace o použití těchto výrobků každá laboratoř získá ve vlastních laboratorních metodách a protokolech vypracovaných a optimalizovaných specificky pro její konkrétní zdravotnický program.

### PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ A STABILITA

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

Nevystavujte teplotám vyšším než 39 °C.

Při dodržení pokynů k uchování je Hyaluronidase Solution stabilní do data expirace uvedeného na štítku lahve.

### 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.

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

Nepoužívejte žádnou lahvičku s roztokem, která vykazuje známky poškození, nebo pokud roztok obsahuje částičky, je zakalený nebo není červenooranžový. Výrobek zlikvidujte v souladu s platnými předpisy.

Aby se zabránilo problémům s kontaminací, dodržujte při manipulaci aseptické postupy a zlikvidujte případný zbytek média v lahvi nebo lahvičce, které po otevření vykazuje známky kontaminace.

Nevystavujte oocyty roztoku Hyaluronidase Solution déle než 30 sekund.

Nebyly získány poznatky o známých vlastnostech a technických faktorech, které by mohly představovat riziko při opakovaném použití výrobku, a proto výrobek nesmí být používán po prvním použití nádoby.

**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. V případě albuminu vyráběného zavedenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu nebyly hlášeny žádné případy prokázaneho přenosu virů. Pokaždé, když je pacientce podáno kultivační médium ze sortimentu reprodukčních médií FUJIFILM Irvine Scientific, Inc., důrazně doporučujeme zapsat jeho název a číslo šarže, aby byla zachována souvztažnost mezi pacientkou a šarží přípravku.

**USA:** Hyaluronidase Solution 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 imunodeficiencie (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.

Hyaluronidase Solution obsahuje hyaluronidázu získanou z bovinních varlat, která není aktuálně považována za vysoce rizikový materiál s ohledem na transmisivní spongiformní encefalopatii (TSE).

### KONTRAINDIKACE

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



## DANSK

**REGEL FOR EU:** Kun til professionel brug.

### INDIKATIONER FOR ANVENDELSE

Til brug ved fjernelse af cumulusceller omkring humane oocytter (denudering) under forberedelse til ICSI eller andre ART-procedurer.

### BESKRIVELSE AF PRODUKTET

En enzymatisk opløsning indeholdende 80 IU/ml bovint derivet hyaluronidase i et HEPES-bufferet HTF-medium tilsat 5,0 mg/ml (eller 0,5 %) humant serumalbumin (HSA)\* af behandlingsmæssig kvalitet. Gentamicinsulfat (10 µg/ml) er inkluderet som antibiotikum.

### SAMMENSÆTNING:

<u>Enzym</u>	<u>Proteinkilde</u>
Hyaluronidase	Humant serumalbumin
<u>Buffer</u>	<u>pH-indikator</u>
HEPES	Rød fenol
<u>Salte og ioner</u>	<u>Energi substrat</u>
Natriumklorid	Natriumpyruvat
Kaliumklorid	Glukose
Magnesiumsulfat	Natriumlaktat
Kaliumfosfat	<u>Vand</u>
Kalciumklorid	Af kvalitet til injektionsvæske
<u>Antibiotikum</u>	
Gentamicinsulfat	

### KVALITETSSIKRING

Hyaluronidase Solution er membranfiltreret og aseptisk fremstillet iht. procedurer, som er blevet valideret og opfylder et sterilitetssikringsniveau (SAL) på  $10^{-3}$ .

Hvert parti Hyaluronidase Solution testes for:

Endotoxin med Limulus Amebocyte Lysate-metoden (LAL)

Biokompatibilitet ved analyse af museembryo (éncellet)

Enzymatisk aktivitet med den aktuelle USP-test

Sterilitet med den aktuelle United States Pharmacopeia-test (USP) <71>

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

### BUFFERSYSTEM

Hyaluronidase Solution bruger et buffersystem bestående af en kombination af 21 mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsyre) og 4 mM natriumbikarbonat. Dette buffersystem giver optimal vedligeholdelse af pH-værdien for det fysiologiske område (7,2-7,4) og kræver ikke brug af en CO<sub>2</sub>-inkubator.

### BRUGSANVISNING

Præ-ækvilibrer Hyaluronidase Solution til 37 °C inden brug.

(BEMÆRK: Låget på Hyaluronidase Solution skal sidde tæt til, hvis den skal varmes i en CO<sub>2</sub>-inkubator for at undgå pH-værdier på 7,0 eller derunder).

Dispenser indholdet af hætteglasset over i en passende dyrkningskål, og anbring oocytterne i Hyaluronidase Solution i maks. 30 sekunder, mens de omgivende cumulusceller fjernes vha. kontinuerlig pipettering.

Fjern straks oocytterne med en minimal volumen opløsning (og efterlad så meget cumulus som muligt), og overfør dem til vaskemediet (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspirer oocytterne med en pipette for at fjerne eventuelle resterende cumulus- og koronaceller.

Vask de denuderede oocytter 2 gange mere, indtil de er fuldstændigt denuderede.

Overfør oocytterne til Complete HTF (katalognr. 9922), Complete ECM (katalognr. 90140 og 90142), Complete P-1 (katalognr. 9926 eller 9910), HTF (katalognr. 90125) suppleret med protein, P-1 (katalognr. 99242) suppleret med protein eller Early Cleavage Medium (katalognr. 90138) suppleret med protein, og identificer

hvilke oocytter, der skal anvendes til intracytoplasmatiske sperminjektion (ICSI) (eller andre) procedurer. Denuderede oocytter skal dyrkes i mindst 1 time inden påbegyndelse af intracytoplasmatiske sperminjektion (ICSI).

For yderligere oplysninger om brug af disse produkter skal hvert laboratorium følge sine egne procedurer og protokoller, som er blevet specifikt udviklet og optimeret til laboratoriets eget medicinske program.

### ANVISNINGER FOR OPBEVARING OG STABILITET

Opbevar de uåbnede flasker nedkølet ved 2-8 °C.

Må ikke udsættes for temperaturer over 39 °C.

Hyaluronidase Solution er stabilt indtil udløbsdatoen på flaskeetiketten ved opbevaring som anvist.

### 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.

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 hætteglas med opløsning, som viser tegn på beskadigelse eller partikler, er uklare eller ikke er rødt orange. Bortskaf produktet iht. gældende forskrifter.

Undgå problemer med kontamination ved at bruge aseptiske teknikker, og bortskaf eventuelt overskydende medium, der viser tegn på kontamination efter åbning.

Oocytter må ikke udsættes for Hyaluronidase Solution i mere end 30 sekunder.

Information om kendte egenskaber og tekniske faktorer, der kan udgøre en risiko, hvis produktet genanvendes, er ikke identificeret. Derfor må produktet ikke bruges efter den første brug af beholderen.

**EU:** Standardforanstaltninger til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler forberedt af 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 der administreres et dyrkningsmedium fra reproduktionsmiddelprodukter fra FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. til en patient. Herved opretholdes tilknytningen mellem patienten og produktbatchen.

**USA:** Hyaluronidase Solution 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 fundet ikke-reaktivt over for antistoffer mod hepatitis C (HCV) og antistoffer mod human immundefektvirus (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 forsigtighedsregler. Donorerne af kildematerialet er også blevet screenet for Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD).

Hyaluronidase Solution indeholder hyaluronidase, der er derivet fra bovine testikler, der i øjeblikket ikke identificeres som højrisikomateriale med hensyn til Transmittable Spongiform Encephalopathies (TSE) (kogalskab).

### KONTRAINDIKATION

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

## SUOMI

**EU-VAROITUS:** Vain ammatinkäyttöön

### KÄYTTÖAIHE

Käyttöön ihmisen oosyyttejä ympäröivien kumulussolujen poistamiseen (paljastaminen) mikrohedelmöitystä tai muita avusteisten lisääntymismenetelmien toimenpiteitä valmisteltaessa.

### VÄLINEEN KUVAUS

Entsyaattinen liuos, joka sisältää 80 IU/ml naudasta peräisin olevaa hyaluronidaasia HEPES-puskuroidussa HTF-liuoksessa, jota on täydennetty terapialaatuisella ihmisen seerumialbumiinilla (HSA)\* pitoisuuteen 5,0 mg/ml (tai 0,5 %). Liuos sisältää antibioottina gentamysiinisulfaattia (10 µg/ml).

### KOOSTUMUS:

<u>Entsyyμι</u> hyaluronidaasi	<u>Proteiinin lähde</u> ihmisen seerumialbumiini
<u>Puskuri</u> HEPES	<u>pH-indikaattori</u> fenolipuna
<u>Suolat ja ionit</u> natriumkloridi kaliumkloridi magnesiumsulfaatti kaliumfosfaatti kalsiumkloridi	<u>Energiasubstraatti</u> natriumpyruvaatti glukoosi natriumlaktaatti <u>Vesi</u> injektionesteisiin tarkoitettun veden laatuinen
<u>Antibiootti</u> gentamysiinisulfaatti	

### LAADUNVARMENNUS

Hyaluronidase Solution on kalvosuodatettu ja asepteisesti käsitelty valmistusmenetelmillä, jotka on validoitu vastaamaan steriiliystasoa SAL 10<sup>-3</sup>.

Jokainen Hyaluronidase Solution -erä testataan seuraavilla testeillä:

- endotoksiini Limulus Amebocyte Lysate (LAL) -menetelmällä
- biologinen yhteensopivuus hiiren alkionäärityksellä (yksisoluihin)
- entsyymäattinen aktiivisuus nykyisellä USP-testillä
- steriiliys nykyisellä USP-steriiliytestillä <71>.

Kaikki koetulokset ilmoitetaan erakohtaisesti analyysitodistuksessa, joka on pyynnöstä saatavissa.

### PUSKURIJÄRJESTELMÄ

Hyaluronidase Solution -liuoksessa on puskurijärjestelmä, jossa on yhdistettynä 21 mM HEPES-puskuria (N-2-hydroksietyylipiperatsiini-N'-2-etaanisulfonihappoa) ja 4 mM natriumbikarbonaattia. Tämä puskurijärjestelmä tarjoaa optimaalisen pH:n ylläpidon fysiologisissa rajoissa (7,2–7,4) eikä edellytä CO<sub>2</sub>-lämpökaapin käyttöä.

### KÄYTTÖOHJEET

Tasapainota Hyaluronidase Solution ennalta 37 °C:seen ennen käyttöä.

(HUOMAUTUS: Jos Hyaluronidase Solution -liuosta lämmitetään CO<sub>2</sub>-lämpökaapissa, sen korkin tulee olla tiiviisti suljettu, jotta vältetään pH-tason laskeminen arvoon 7,0 tai sen alle.)

Jaa pullon sisältö asianmukaiseen viljelymaljaan ja aseta oosyytit Hyaluronidase Solution -liuokseen enintään 30 sekunniksi, samalla kun poistat ympäröiviä kumulussoluja jatkuvalla pipetoinilla.

Poista oosyytit heti pienimmässä mahdollisessa liuostilavuudessa (jättäen pois niin paljon kumulusta kuin mahdollista) ja siirrä pesuliuokseen (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspiroi oosyyttejä pipetillä mahdollisesti jäljelle jääneiden kumulus- ja sädekehäsolujen poistamiseksi.

Pese paljastettuja oosyyttejä vielä 2 kertaa, kunnes ne ovat paljastuneet kokonaan.

Siirrä oosyytit Complete HTF -liuokseen (luettelonro 9922), Complete ECM -liuokseen (luettelonro 90140 ja 90142), Complete P-1 -liuokseen (luettelonro 9926 tai 9910), HTF-liuokseen (luettelonro 90125), joka on täydennetty proteiinilla, P-1-liuokseen (luettelonro 99242), jota on täydennetty proteiinilla, tai Early Cleavage Medium -liuokseen (luettelonro 90138), jota on täydennetty proteiinilla. Tunnista, mitä oosyyttejä tullaan käyttämään mikrohedelmöitykseen (tai muihin menetelmiin). Paljastettuja oosyyttejä on viljeltävä vähintään 1 tunnin ajan ennen mikrohedelmöityksen aloittamista.

Kunkin laboratorion tulee katsoa lisäohjeet näiden tuotteiden käyttöä varten omista laboratorikiäytäntö- ja protokollaohjeistaan, jotka on kehitetty ja optimoitu nimenomaan laboratorion omaa terveydenhuolto-ohjelmaa varten.

### SÄILYTYSOHJEET JA STABIILIUUS

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

Ei saa altistaa yli 39 °C:n lämpötiloille.

Hyaluronidase Solution -liuos on stabiilia pullon etikettiin merkittyyn viimeiseen käyttöpäivään saakka, kun liuosta säilytetään ohjeiden mukaan.

### VAROITIMET JA VAROITUKSET

Tämä väline on tarkoitettu avusteisiin lisääntymismenetelmiin koulutetun henkilöstön käyttöön. Näihin menetelmiin kuuluu välineen käyttöaiheen mukainen tarkoitettu käyttö.

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

Älä käytä mitään liuospulloa, jos pullossa näkyy vaurion merkkejä, jos liuoksessa on hiukkasia tai se on sameaa tai se ei ole väriltään oranssinpunaista. Hävitä tuote sovellettavien säännösten mukaisesti.

Käsittelyssä on käytettävä aseptista tekniikkaa kontaminaatio-ongelmien välttämiseksi. Kaikki pulloon jäänyt ylimääräinen liuos on hävitettävä toimenpiteen päätyttyä.

Älä altista oosyyttejä Hyaluronidase Solution -liuokselle yli 30 sekunnin ajaksi.

Tietoja tunnetuista ominaisuuksista ja teknisistä tekijöistä, jotka voisivat aiheuttaa riskejä, jos tuotetta käytettäisiin toistamiseen, ei ole yksilöity; tästä syystä tuotetta ei saa käyttää säiliön ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

**EU:** Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkinnällisten tuotteiden käytöstä johtuvien infektioiden torjunnan vakiomenetelmiä ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien seulonta spesifisten infektiomerkkiaineiden suhteen ja tehokkaiden valmistusvaiheiden käyttäminen virusten inaktivointia 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 vakiintuneilla menetelmillä valmistettuun albumiiniin liittyen. On erittäin suositeltavaa, että aina kun FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. -yhtiön lisääntymismenetelmiin tarkoitettuja viljelyliuoksia annetaan potilaalle, tuotteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta yhteys potilaan ja tuoterän välillä säilyy.

**USA:** Hyaluronidase Solution sisältää ihmisen seerumialbumiinia (HSA). \*Tämän 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 varotoimenpiteitä käyttäen, ikään kuin se voisi aiheuttaa infektion. Lähdeaineiden luovuttajat on seulottu myös CJD:n suhteen.

Hyaluronidase Solution sisältää naudan kiveksestä peräisin olevaa hyaluronidaasia, jota ei ole tällä hetkellä tunnistettu korkean riskin materiaaliiksi tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden (TSE) suhteen.

### VASTAAIHE

Tuote sisältää gentamysiinisulfaattia. Tarkoituksen mukaisia varokeinoja tulee käyttää sen varmistamiseksi, ettei potilas ole herkistynyt kyseiselle antibiootille.

## LATVISKI

**ES BRĪDINĀJUMS:** tikai profesionālai lietošanai.

### LIETOŠANAS INDIKĀCIJA

Cumulus šūnu, kas aptver cilvēka oocītus, atdalīšanai (denudācijai), gatavojoties ICSI vai citām mākslīgās apaugušošanas (*assisted reproductive technologies – ART*) procedūrām.

### IERĪCES APRAKSTS

Enzīmu šķīdums, kas satur 80 SV/ml no liellopiem iegūtas hialuronidāzes, ar HEPES buferētā HTF barotnē, kam pievienots terapeitiskās kategorijas cilvēka seruma albumīns (*Human Serum Albumin – HSA*)\* 5,0 mg/ml (jeb 0,5 %). Kā antibiotika ir pievienots gentamicīna sulfāts (10 µg/ml).

### SASTĀVS

<u>Enzīmi</u>	<u>Proteīnu avots</u>
Hialuronidāze	Cilvēka seruma albumīns
<u>Buferšķīdums</u>	<u>pH indikators</u>
HEPES	Fenolsarkanais
<u>Sāļi un joni</u>	<u>Enerģijas substrāti</u>
Nātrija hlorīds	Pirovīnogskābes nātrija sāls
Kālija hlorīds	Glikoze
Magnija sulfāts	Nātrija laktāts
Kālija fosfāts	<u>Ūdens</u>
Kalcija hlorīds	Injekciju ūdens (WFI) kvalitāte
<u>Antibiotikas</u>	
Gentamicīna sulfāts	

### KVALITĀTES NODROŠINĀŠANA

„Hyaluronidase Solution” (hialuronidāzes šķīdums) ir filtrēts caur membrānu un aseptiski apstrādāts saskaņā ar apstiprinātām ražošanas procedūrām, kas atbilst sterilitātes garantijas līmenim (*sterility assurance level – SAL*) 10<sup>-3</sup>.

Katrai „Hyaluronidase Solution” partijai tiek pārbaudīts tālāk norādītais.

Endotoksīni – ar *Limulus* amebocīta lizāta (LAL) metodi. Bioloģiskā saderība – ar peles embrija pārbaudi (vienšūnas).

Enzīmu aktivitāte – ar pašreizējo ASV Farmakopejas (USP) testu.

Sterilitāte – ar pašreizējo ASV Farmakopejas (USP) sterilitātes testu <71>.

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

### BUFERSISTĒMA

„Hyaluronidase Solution” tiek izmantota bufersistēma, ko veido 21 mM HEPES (N-2-hidroksietilpiperazīn-N-2-etānsulfonskābe) kombinācijā ar 4 mM nātrija bikarbonāta. Šī bufersistēma nodrošina optimālu pH līmeņa saglabāšanu fizioloģiskajām robežām atbilstošā diapazonā (no 7,2 līdz 7,4), un tai nav nepieciešama CO<sub>2</sub> inkubatora izmantošana.

### LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

„Hyaluronidase Solution” pirms lietošanas līdzsvarojiet līdz 37 °C.

(PIEZĪME: lai nepieļautu pH līmeņa 7,0 vai zemāka veidošanos, sildot CO<sub>2</sub> inkubatorā, „Hyaluronidase Solution” traukam jābūt cieši noslēgtam.)

Flakona saturu ievadiet piemērotā kultūras traukā un oocītus ievietojiet „Hyaluronidase Solution” ne ilgāk kā uz 30 sekundēm, vienlaikus ar pipeti nepārtraukti noņemot aptverošās cumulus šūnas.

Nekavējoties atdaliel oocītus kopā ar minimālu daudzumu šķīduma (atmetot tik daudz cumulus šūnu, cik iespējams) un pārnesiet uz skalošanas barotni („Modified HTF” + 5 mg/ml HSA). Ar pipeti aspirējiet oocītus, lai atdalītu visas atlikušās cumulus un corona šūnas.

Denudētos oocītus skalojiet vēl 2 reizes, līdz denudācija ir pilnīga.

Oocītus pārnesiet uz „Complete HTF” (kat. Nr. 9922), „Complete ECM” (kat. Nr. 90140 un Nr. 90142), „Complete P-1” (kat. Nr. 9926 vai Nr. 9910), HTF (kat. Nr. 90125) ar pievienotu proteīnu, P-1 (kat. Nr. 99242) ar pievienotu proteīnu vai „Early Cleavage Medium” (kat. Nr. 90138) ar pievienotu proteīnu un nosakiet, kurus oocītus izmantos ICSI (vai citām) procedūrām. Denudētie oocīti jākultivē vismaz 1 stundu pirms ICSI procedūru sākšanas.

Papildu informācija par šo produktu lietošanu meklējama katras laboratorijas procedūru aprakstos un protokolos, kas īpaši izstrādāti un optimizēti individuālajai medicīniskajai programmai.

### GLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI UN STABILITĀTE

Neatvērtas pudeles glabāt atdzesētas 2–8 °C temperatūrā.

Nepakļaut par 39 °C augstākas temperatūras iedarbībai.

Ja glabā atbilstīgi norādījumiem, „Hyaluronidase Solution” ir stabils līdz derīguma termiņam, kas norādīts pudeles etiķetē.

### PIESARDZĪBAS PASĀKUMI UN BRĪDINĀJUMI

Šī ierīce ir paredzēta lietošanai darbiniekiem, kas apguvuši ar palīdzīdžekļiem veicamas reproduktīvās procedūras. Šīs procedūras ietver norādīto izmantošanu, kurai šī ierīce ir paredzēta.

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

Nelietot nevienu šķīduma flakonu, kurā redzamas bojājuma pazīmes, daļiņas, duļķainums vai kura saturs nav sārti oranžā krāsā. Produktu likvidēt saskaņā ar spēkā esošajiem noteikumiem.

Lai izvairītos no piesārņojuma radītām problēmām, rīkojieties aseptiskā veidā un pēc procedūras pabeigšanas likvidējiet pudelē vai flakonā pārpalikušo barotni.

Nepakļaut oocītus „Hyaluronidase Solution” iedarbībai ilgāk par 30 sekundēm.

Informācija par zināmajām īpašībām un tehniskajām īpatnībām, kas, produktu lietojot atkārtoti, varētu radīt risku, nav noteikta, tāpēc produktu nedrīkst lietot pēc trauka pirmās lietošanas reizes.

**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 pārnesšanas iespēju. Tas attiecas arī uz nezināmiem vai jaunatklātiem vīrusiem un citiem patogēniem. Nav ziņots par pierādītiem vīrusu pārnesšanas gadījumiem, lietojot albumīnu, kas izgatavots ar vispārārstītiem paņēmieniem saskaņā ar Eiropas Farmakopejas specifikācijām. Katru reizi, pacientam ievadot „FUJIFILM Irvine Scientific, Inc.” reproduktīvām procedūrām paredzēto barotņu produktus, stingri ieteicams pierakstīt produkta nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un produkta sēriju.

**ASV:** „Hyaluronidase Solution” satur cilvēka seruma albumīnu (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 pārnest infekciju, ievērojot vispārējus piesardzības pasākumus. Izmantojamā materiāla donori tikuši pārbaudīti arī attiecībā uz KJS.

„Hyaluronidase Solution” satur no liellopa sēkliniekiem iegūtu hialuronidāzi, kas pašlaik nav uzskatāms par augsta riska materiālu attiecībā uz transmisīvo sūkļveida encefalopātiju (TSE).

### 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

Voor het verwijderen van cumuluscellen rondom menselijke oöcyten (denudatie) als voorbereiding op ICSI of andere procedures met geassisteerde voortplantingstechnologieën.

### BESCHRIJVING VAN HET HULPMIDDEL

Een enzymatische oplossing met 80 IE/ml van runderen afgeleid hyaluronidase in een HEPES gebufferd HTF medium aangevuld met 5,0 mg/ml (of 0,5%) menselijk serumalbumine (HSA)\* van therapeutische kwaliteit. Gentamicinesulfaat (10 µg/ml) is inbegrepen als een antibioticum.

### SAMENSTELLING:

<u>Enzym</u>	<u>Eiwitbron</u>
Hyaluronidase	Menselijk serumalbumine
<u>Buffer</u>	<u>pH-indicator</u>
HEPES	Fenolrood
<u>Zouten en ionen</u>	<u>Energiesubstraat</u>
Natriumchloride	Natriumpyruvaat
Kaliumchloride	Glucose
Magnesiumsulfaat	Natriumlactaat
Kaliumfosfaat	<u>Water</u>
Calciumchloride	Farmaceutisch kwaliteitswater (WFI)
<u>Antibioticum</u>	
Gentamicinesulfaat	

### KWALITEITSBORGING

Hyaluronidase Solution is membraangefilterd en op aseptische wijze verwerkt volgens productieprocedures die zijn gevalideerd voor een Sterility Assurance Level (SAL) van 10<sup>-3</sup>.

Elke partij Hyaluronidase Solution is getest op:

- Endotoxine middels de Limulus Amebocyte Lysate (LAL)-methode
- Biocompatibiliteit middels muiseembryoassay (eencellig)
- Enzymatische activiteit middels de huidige Amerikaanse Farmacopee (USP) test
- Steriliteit middels de huidige Amerikaanse Farmacopee (USP) sterilitestest <71>

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

### BUFFERSYSTEEM

Hyaluronidase Solution bevat een buffersysteem bestaande uit een combinatie van 21 mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethaansulfonzuur) en 4 mM natriumbicarbonaat. Dit buffersysteem biedt optimaal pH-behoud binnen het fysiologische bereik (7,2 tot 7,4) en vereist geen gebruik van een CO<sub>2</sub>-incubator.

### GBRUIKSAANWIJZING

Preëquibreer Hyaluronidase Solution vóór gebruik tot 37 °C.

(NB: Hyaluronidase Solution moet goed met een dop worden afgesloten als het wordt opgewarmd in een CO<sub>2</sub>-incubator, om een pH-waarde van 7,0 of lager te vermijden.)

Druppel de inhoud van de flacon in een geschikte petrischaal en plaats de oöcyten gedurende maximaal 30 seconden in de Hyaluronidase Solution terwijl u de omringende cumuluscellen d.m.v. continu pipetteren verwijderd.

Verwijder de oöcyten onmiddellijk met een minimale hoeveelheid oplossing (laat zoveel mogelijk cumulus achter) en breng dit over naar het spoelmedium (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspireer de oöcyten met een pipet om eventueel resterende cumulus- en coronacellen te verwijderen.

Spoel de gedenudeerde oöcyten nog tweemaal tot zij volledig gedenudeerd zijn.

Breng de oöcyten over naar Complete HTF (catalogusnr. 9922), Complete ECM (catalogusnr. 90140 en 90142), Complete P-1 (catalogusnr. 9926 of 9910), HTF (catalogusnr. 90125) aangevuld met eiwitten, P-1 (catalogusnr. 99242) aangevuld met eiwitten of Early Cleavage Medium (catalogusnr. 90138) aangevuld met eiwitten en bepaal welke oöcyten zullen worden gebruikt voor ICSI- (of andere) procedures. Gedenudeerde oöcyten moeten vóór het begin van de ICSI-procedures minimaal één uur op kweek worden gezet.

Voor aanvullende informatie over het gebruik van deze producten dienen alle laboratoria hun eigen laboratoriumprocedures en -protocollen te raadplegen die speciaal zijn ontwikkeld en geoptimaliseerd voor uw individueel medisch programma.

### BEWAARINSTRUCTIES EN STABILITEIT

Bewaar de ongeopende flessen gekoeld bij 2 °C tot 8 °C.

Niet blootstellen aan temperaturen boven de 39 °C.

Hyaluronidase Solution is stabiel tot de houdbaarheidsdatum op het etiket van de fles, mits het product volgens de instructies wordt bewaard.

### 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.

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 beschadigde flacons of flacons met oplossing die (vaste) deeltjes bevat, troebel is of niet roodachtig oranje van kleur is. Voer het product af volgens de geldende voorschriften.

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

Stel oöcyten niet langer dan 30 seconden bloot aan de Hyaluronidase Solution.

Er is geen informatie vermeld over bekende eigenschappen en technische factoren die bij hergebruik van het product een risico kunnen opleveren. Om die reden mag het product na het eerste gebruik van de verpakking niet worden hergebruikt.

**EU:** Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma behoren donorselectie, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en het inbouwen van doeltreffende productiemethoden voor het inactiveren/verwijderen 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 toekomstige virussen en andere pathogenen. Er zijn geen gevallen gemeld van bewezen virusoverdracht met albumine die bereid is naar Europese Farmacopee-specificaties volgens vastgelegde processen. U wordt dringend aangeraden om telkens wanneer een patiënt kweekmedia voor voortplantingsprocedures van FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. krijgt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, zodat er een link blijft bestaan tussen de patiënt en de productpartij.

**VS:** Hyaluronidase Solution bevat menselijk serumalbumine (HSA). \*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 tevens gescreend op de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Hyaluronidase Solution bevat hyaluronidase afkomstig uit rundertestes dat momenteel niet wordt beschouwd als zeer risicovol materiaal wat betreft overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE).

### 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.

**UWAGA OBOWIĄZUJĄCA W UE:** Wyłącznie do użytku profesjonalnego

## PRZEZNACZENIE

Do usuwania komórek wzgórka otaczających ludzkie oocyty (denudacja) podczas przygotowania do techniki ICSI lub innych procedur ART.

## OPIS WYROBU

Roztwór enzymatyczny zawierający 80 IU/ml hialuronidazy pochodzenia bydłowego w pożywce HTF zbuforowanej HEPES z dodatkiem albuminy surowicy ludzkiej (HSA)\* o przeznaczeniu terapeutycznym w stężeniu 5,0 mg/ml (lub 0,5%). Roztwór zawiera siarczan gentamycyny (10 µg/ml) jako antybiotyk.

## SKŁAD:

<u>Enzym</u>	<u>Źródło białka</u>
Hialuronidaza	Albumina surowicy ludzkiej
<u>Bufor</u>	<u>Wskaźnik pH</u>
HEPES	Czerwień fenolowa
<u>Sole i jony</u>	<u>Substrat energetyczny</u>
Chlorek sodu	Pirogronian sodu
Chlorek potasu	Glukoza
Siarczan magnezu	Mleczan sodu
Fosforan potasu	<u>Woda</u>
Chlorek wapnia	Woda o jakości WFI
<u>Antybiotyk</u>	
Siarczan gentamycyny	

## ZAPEWNIANIE JAKOŚCI

Roztwór Hyaluronidase Solution jest filtrowany membranowo i przetwarzany aseptycznie zgodnie z procedurami wytwarzania, które zostały zweryfikowane w celu osiągnięcia bezpiecznego poziomu zapewnienia sterylności (SAL) wynoszącego 10<sup>-3</sup>.

Każda seria roztworu Hyaluronidase Solution jest testowana pod kątem:

- Endotoksyn metodą Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Zgodności biologicznej w badaniu na zarodku mysim (jednokomórkowym)
  - Aktywności enzymatycznej, zgodnie z najnowszym badaniem wg Farmakopei Amerykańskiej (USP)
  - Sterylności, zgodnie z najnowszym badaniem sterylności wg Farmakopei Amerykańskiej (USP) <71>
- Wszystkie wyniki są notowane na swoistym dla danej serii Świadectwie analizy, które jest dostępne na żądanie.

## SYSTEM BUFORA

W roztworze Hyaluronidase Solution wykorzystywany jest system buforowania składający się z połączenia buforu HEPES (kwas N-2-hydroksyetylopiperazyno-N'-2-etanosulfonowy) w stężeniu 21 mM i dwuwęglanu sodu w stężeniu 4 mM. Ten system buforowania zapewnia utrzymanie optymalnego pH w zakresie fizjologicznym (od 7,2 do 7,4) i nie wymaga użycia inkubatora z atmosferą CO<sub>2</sub>.

## INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed użyciem wstępnie zrównoważyć roztwór Hyaluronidase Solution do temperatury 37°C.

(UWAGA: W przypadku ogrzewania roztworu Hyaluronidase Solution w inkubatorze z atmosferą CO<sub>2</sub> pożywka powinna być szczelnie zamknięta, aby uniknąć obniżenia wartości pH do poziomu 7,0 lub niższego).

Rozdzielić zawartość fiolki do odpowiedniego naczynia hodowlanego i umieścić oocyty w roztworze Hyaluronidase Solution na nie dłużej niż 30 sekund, równocześnie usuwając otaczające komórki wzgórka poprzez ciągłe pipetowanie.

Niezwłocznie wyjąć oocyty w minimalnej objętości roztworu (pozostawiając w naczyniu możliwe najwięcej komórek wzgórka) i przenieść do pożywki przemywającej (pożywka Modified HTF + HSA w stężeniu 5 mg/ml). Zaaspirować oocyty pipetą, aby usunąć pozostałe komórki wzgórka i komórki wieńca.

Przemyć zdenudowane oocyty jeszcze 2 razy w celu całkowitej denudacji.

Przenieść oocyty do pożywki Complete HTF (nr kat. 9922), Complete ECM (nr kat. 90140 i 90142), Complete P-1 (nr kat. 9926 lub 9910), HTF (nr kat. 90125) z dodatkiem białka, P-1 (nr kat. 99242) z dodatkiem białka lub pożywka Early Cleavage Medium (nr kat. 90138) z dodatkiem białka i określić, które oocyty będą używane w procedurach ICSI (lub innych). Zdenudowane oocyty należy posiać na co najmniej 1 godzinę przed rozpoczęciem procedur ICSI.

Szczegółowe informacje o wykorzystaniu tych produktów należy zweryfikować w wewnętrznych procedurach oraz protokołach laboratorium, które opracowano i zoptymalizowano pod kątem poszczególnych programów medycznych.

## INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STABILNOŚCI

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

Nie narażać na działanie temperatur wyższych niż 39°C.

Roztwór Hyaluronidase Solution przechowywany zgodnie z wytycznymi zachowuje stabilność do upływu terminu ważności podanego na etykiecie butelki.

## ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I OSTRZEŻENIA

Wyrób ten jest przeznaczony do użytku przez personel przeszkolony w procedurach wspomaganego rozrodu. Procedury te obejmują sposób wykorzystania wyrobu zgodnie z jego przeznaczeniem.

Osrodek 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 żadnej fiolki z roztworem, która wygląda na uszkodzoną, gdy w roztworze widoczne jest zmętnienie lub jeśli nie ma on czerwono-pomarańczowego koloru. Zutilizować produkt zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Aby uniknąć problemów z zanieczyszczeniem, należy postępować z produktem, stosując techniki aseptyczne, i utylizować nadmiar pożywki, w której po otwarciu widoczne są zanieczyszczenia.

Nie narażać oocytów na działanie roztworu Hyaluronidase Solution przed dłużej niż 30 sekund.

Nie są dostępne informacje na temat znanych właściwości i parametrów technicznych, które mogą stwarzać ryzyko podczas ponownego użycia produktu. Z tego względu nie należy używać produktu po pierwszym użyciu zawartości danej pojemnika.

**UE:** Standardowe środki zapobiegania zakażeniu 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. Odnosi się to także do nieznanymi lub rozwijających się wirusów bądź 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 produktów firmy FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. związanych z pożywkami do hodowli komórek rozrodczych — zapisać nazwę i numer serii produktu, aby zachować powiązanie pomiędzy pacjentką a serią produktu, który otrzymała.

**USA:** Roztwór Hyaluronidase Solution 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 tak, jakby mogły przenieść one zakażenie, stosując uniwersalne środki ostrożności. Dawcy tych materiałów źródłowych zostali także przebadani na obecność choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD).

Roztwór Hyaluronidase Solution zawiera hialuronidazę pochodzącą z jąder bydłowych, która obecnie nie jest uważana za materiał wysokiego ryzyka w odniesieniu do pasażowalnych encefalopatii gąbczastych (TSE).

## PRZECIWWSKAZANIE

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

## ROMÂNĂ

**AVERTIZARE UE:** Numai pentru uz profesional

### INDICAȚIE DE UTILIZARE

Pentru utilizare la recoltarea celulelor cumulus care înconjoară ovocitele umane (denudare) în pregătirea pentru proceduri ICSI sau alte proceduri de reproducere asistată (ART).

### DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

O soluție enzimatică ce conține 80 UI/ml hialuronidază derivată de la bovine într-un mediu HTF tamponat cu HEPES suplimentat cu albumină serică umană (HSA)\* 5,0 mg/ml (sau 0,5%) de puritate terapeutică. Sulfatul de gentamicină (10 µg/ml) este inclus ca antibiotic.

### COMPOZIȚIE:

<u>Enzimă</u>	<u>Sursă de proteine</u>
Hialuronidază	Albumină serică umană
<u>Soluție tampon</u>	<u>Indicator pH</u>
HEPES	Roșu de fenol
<u>Săruri și ioni</u>	<u>Substrat energetic</u>
Clorură de sodiu	Piruvat de sodiu
Clorură de potasiu	Glucoză
Sulfat de magneziu	Lactat de sodiu
Fosfat de potasiu	<u>Apă</u>
Clorură de calciu	Calitate WFI (water for injection) [apă sterilă pentru injecții]
<u>Antibiotic</u>	
Sulfat de gentamicină	

### ASIGURAREA CALITĂȚII

Hyaluronidase Solution este filtrată prin membrană și prelucrată aseptice conform unui proces de fabricație validat pentru a respecta un nivel de asigurare a sterilității (SAL) de  $10^{-3}$ .

Fiecare lot de Hyaluronidase Solution este testat pentru a se depista:

Endotoxina prin metoda Limulus Amebocyte

Lysate (LAL)

Biocompatibilitatea prin analiza embrionului de șoarece (o celulă)

Activitatea enzimatică prin testul actual prevăzută de Farmacopeea Americană

Sterilitatea prin testul de sterilitate actual prevăzută de Farmacopeea Americană <71>

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

### SISTEM TAMPON

Hyaluronidase Solution folosește un sistem de tamponare compus dintr-o combinație de 21 mM HEPES (acid N-2-hidroxiethylpiperazină-N'-2-etan sulfonic) și 4 mM bicarbonat de sodiu. Acest sistem de tamponare asigură menținerea unui pH optim pe tot intervalul fiziologic (de la 7,2 la 7,4) și nu necesită folosirea unui incubator cu CO<sub>2</sub>.

### INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Pre-echilibrați Hyaluronidase Solution la 37°C înainte de utilizare.

(NOTĂ: Hyaluronidase Solution trebuie să fie închisă etanș dacă este încălzită într-un incubator cu CO<sub>2</sub>, pentru a se evita nivelurile de pH egale cu/mai mici decât 7,0).

Treceți conținutul fiolei într-un vas de cultură corespunzător și puneți ovocitele în Hyaluronidase Solution pentru maximum 30 de secunde în timp ce desprindeți celulele cumulus înconjurătoare sub pipetare continuă.

Îndepărtați imediat ovocitele cu un volum minim de soluție (lăsând în urmă cât se poate de multe celule cumulus) și transferați într-un mediu de spălare (Modified HTF + HSA 5 mg/ml). Aspirați ovocitele cu o pipetă pentru a îndepărta celulele cumulus și celulele coronei radiata rămase.

Spălați încă de 2 ori ovocitele denudate, până la denudarea completă.

Transferați ovocitele în Complete HTF (Catalog #9922), Complete ECM (Catalog #90140 și #90142), Complete P-1 (Catalog #9926 sau #9910), HTF (Catalog #90125) suplimentat cu proteine, P-1 (Catalog #99242) suplimentat cu proteine sau Early Cleavage Medium (Catalog #90138) suplimentat cu proteine și identificați care dintre ovocite vor fi utilizate pentru proceduri ICSI (sau altele). Ovocitele denudate ar trebui cultivate timp de minimum 1 oră înainte de începerea procedurilor ICSI.

Pentru detalii suplimentare privind folosirea acestor produse, fiecare laborator trebuie să își consulte propriile proceduri și protocoale de laborator, care au fost elaborate și optimizate special pentru programul dvs. medical individual.

### 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.

Hyaluronidase Solution este stabilă până la data de expirare indicată pe eticheta de pe flacon când este depozitată conform instrucțiunilor.

### 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.

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 nicio fiolă de soluție care prezintă urme de particule în suspensie, care este tulbure sau care nu are culoarea roșcat-oranj. Eliminați produsul în conformitate cu reglementările aplicabile.

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

Nu expuneți ovocitele la Hyaluronidase Solution mai mult de 30 de secunde.

Nu s-au identificat informații despre caracteristicile cunoscute și factorii tehnici care ar putea să prezinte un risc dacă produsul ar trebui reutilizat, așadar, produsul nu va fi folosit după utilizarea inițială a recipientului.

**UE:** Măsurile standard de prevenire a infecțiilor care apar din cauza folosirii produselor medicale preparate din sânge uman sau plasmă umană presupun selectarea donatorilor, testarea donațiilor individuale și a băncilor de plasmă pentru markeri specifici de infecții și prevederea unor etape eficiente de producție 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 albumina produsă conform specificațiilor Farmacopeii Europene prin procesele stabilite. Recomandăm insistent ca, de fiecare dată când se administrează unui pacient produse de tip medii de cultură pentru proceduri de reproducere FUJIFILM Irvine Scientific, Inc., să se consemneze numele și numărul de lot al produsului, pentru a menține o legătură între pacient și lotul produsului.

**SUA:** Soluția de hialuronidază 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 anticorpii hepatitei C (HCV) și la anticorpii virusului imunodeficienței umane (HIV). Cu toate acestea, nicio metodă de testare nu oferă siguranța deplină că produsele derivate din surse umane nu sunt infecțioase. Manevrați 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).

Hyaluronidase Solution conține hialuronidază derivată din testicule de bovine, care nu este în prezent identificată ca material cu risc ridicat în ceea ce privește encefalopatiile spongiforme transmisibile (TSE).

### CONTRAINDICAȚII

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

**EU – OBS!** Endast för professionellt bruk

## INDIKATIONER

För användning till avlägsnande av cumulusceller runt humana oocyter (denudering) vid förberedelse för intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) eller andra procedurer/metoder för assisterad befruktning.

## PRODUKTBESKRIVNING

En enzymlösning innehållande 80 IE/ml bovin hyaluronidas i ett HEPES-buffrat HTF-medium med tillsats av 5,0 mg/ml (eller 0,5 %) humant serumalbumin av medicinsk kvalitet (HSA)\*. Gentamicinsulfat (10 µg/ml) ingår som antibiotikum.

## SAMMANSÄTTNING:

<u>Enzym</u>	<u>Proteinkälla</u>
Hyaluronidas	Humant serumalbumin
<u>Buffert</u>	<u>pH-indikator</u>
HEPES	Fenolrött
<u>Salter och joner</u>	<u>Energisubstrat</u>
Natriumklorid	Natriumpyruvat
Kaliumklorid	Glukos
Magnesiumsulfat	Natriumlaktat
Kaliumfosfat	<u>Vatten</u>
Kalciumklorid	Vatten för injektion (WF)
<u>Antibiotikum</u>	
Gentamicinsulfat	

## KVALITETSSÄKRING

Hyaluronidase Solution är membranfiltrerad och aseptiskt bearbetad enligt tillverkningsförfaranden som har validerats för att uppfylla en sterilitetsnivå (Sterility Assurance Level, SAL) på  $10^{-3}$ .

Varje lot Hyaluronidase Solution testas med avseende på: endotoxin, med användning av LAL-metod (Limulus Amebocyte Lysate) biokompatibilitet, med användning av analys av musembryo (en cell) enzymatisk aktivitet, med användning av aktuellt USP-test sterilitet, med användning av aktuellt USP-sterilitetstest <71>

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

## BUFFERTSYSTEM

I Hyaluronidase Solution används ett buffertsystem bestående av 21 mM HEPES (N-2-hydroxyetylpiiperazin-N'-2-etansulfonsyra) och 4 mM natriumbikarbonat i kombination. Detta buffertsystem gör att pH bibehålls optimalt över det fysiologiska området (7,2–7,4), och en CO<sub>2</sub>-inkubator behöver inte användas.

## BRUKSANVISNING

Förökvilibrera Hyaluronidase Solution till 37 °C före användning.

(ANM: Hyaluronidase Solution ska vara ordentligt försluten vid uppvärmning i en CO<sub>2</sub>-inkubator så att pH-värden på 7,0 eller lägre undviks).

Dispensera ampullens innehåll i en lämplig odlingskål och placera oocyterna i Hyaluronidase Solution i högst 30 sekunder medan de omgivande cumuluscellerna avlägsnas med hjälp av kontinuerlig pipettering.

Avlägsna oocyterna omedelbart med minimal volym lösning (lämna kvar så mycket cumulus som möjligt) och överför dem till tvättmediet (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspirera oocyterna med hjälp av en pipett så att alla kvarvarande cumulus- och coronaceller avlägsnas.

Tvätta de denuderade oocyterna ytterligare två gånger tills de är fullständigt denuderade.

Överför oocyterna till Complete HTF (kat.nr 9922), Complete ECM (kat.nr 90140 och 90142), Complete P-1 (kat.nr 9926 eller 9910), HTF (kat.nr 90125) med proteintillsats, P-1 (kat.nr 99242) med proteintillsats, eller Early Cleavage Medium (kat.nr 90138) med proteintillsats, och identifiera vilka oocyter som ska användas för intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) eller andra procedurer. Denuderade oocyter bör odlas i minst en timme innan intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) påbörjas.

För ytterligare information om användning av dessa produkter bör varje laboratorium konsultera sina egna laboratorieförfaranden och -protokoll som utvecklats och optimerats särskilt för det egna medicinska programmet.

## FÖRVARINGSANVISNINGAR OCH HÅLLBARHET

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

Får ej exponeras för temperaturer över 39 °C.

Vid förvaring enligt anvisningarna är Hyaluronidase Solution hållbar fram till det utgångsdatum som anges på flaskans etikett.

## 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.

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 ampuller med lösning som ser skadade ut eller vars lösning innehåller partiklar, är grumlig eller inte är röd-orangefärgad. Kassera produkten enligt gällande bestämmelser.

För att undvika problem med kontamination, hantera mediet med aseptisk teknik och kassera eventuellt oanvänt medium som visar några som helst tecken på kontaminering efter att flaskan eller ampullen öppnats.

Oocyter får inte exponeras för Hyaluronidase Solution under mer än 30 sekunder.

Information om kända egenskaper och tekniska faktorer som skulle kunna utgöra en risk om produkten skulle komma att återanvändas föreligger inte och därför får produkten inte användas igen efter den första användningen av behållaren.

**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/avlägsnande 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 anteckna produktens namn och batchnummer varje gång odlingsmedier för assisterad befruktning från FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. administreras till en patient, så att produktbatchen ifråga kan förknippas med patienten.

**USA:** Hyaluronidase Solution 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.

Hyaluronidase Solution innehåller hyaluronidas från bovina testiklar, vilka för närvarande inte har identifierats såsom högriskmaterial med avseende på transmissibel spongiform encefalopati (TSE).

## KONTRAINDIKATIONER

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

## EESTI KEEL

**ELI HOIATUS:** üksnes kutsealaseks kasutamiseks

### NÄIDUSTUS KASUTAMISEKS

Kasutamiseks munakühmu rakkude eemaldamisel, mis ümbritsevad inimese ootsüüte ICSI või muuks abistatud viljastamisprotseduuriks valmistumisel.

### SEADME KIRJELDUS

Ensümaatiline lahus, mis sisaldab 80 RÜ/ml veise päritolu hüaluronidaasi HEPES-puhverdatud HTF-söötmes, millele on lisatud 5,0 mg/ml (või 0,5%) terapeutilise taseme inimese seerumi albumiini (HSA)\*. Antibiootikumina on lisatud gentamitsiinsulfaati (10 µg/ml).

### KOOSTIS

<u>Ensüüm</u>	<u>Valguallikas</u>
Hüaluronidaas	Inimese seerumi albumiin
<u>Puhver</u>	
HEPES	<u>pH-indikaator</u>
	Fenoolpunane
<u>Soolad ja ioonid</u>	
Naatriumkloriid	<u>Energia substraat</u>
Kaaliumkloriid	Naatriumpüruvaat
Magneesiumsulfaat	Glükoos
Kaaliumfosfaat	Naatriumlaktaat
Kaltsiumkloriid	<u>Vesi</u>
	WFI kvaliteet
<u>Antibiootikum</u>	
Gentamitsiinsulfaat	

### KVALITEEDI TAGAMINE

Hyaluronidase Solution on membraanfiltreritud ja aseptiliselt töödeldud valideeritud tootmismeetodite kohaselt, mis garanteerivad steriilsuse tagamise tasandi (SAL) 10<sup>-3</sup>.

Igat Hyaluronidase Solutioni partiid on testitud järgmise suhtes:

- endotoksiini määramine limuluse amöbotsüüdi lüsaadi (LAL) meetodil;
- bioühilduvus hiire embrüo analüüsiga (üherakuline);
- ensümaatiline aktiivsus olemasoleva USP testiga;
- steriilsus kehtiva USP steriilsustestiga <71>.

Kõik tulemused on avaldatud konkreetset partiid puudutavas analüüsistifikaadis, mida võite soovi korral taotleda.

### PUHVERSÜSTEEM

Hyaluronidase Solution kasutab 21 mM HEPES-ist (N-2-hüdroksüetüülpiiperasiin-N'-2-etaansulfoonhape) ja 4 mM naatriumvesinikkarbonaadist koosnevat puhversüsteemi. Puhversüsteem lubab optimaalset pH säilitamist füsioloogilise pH piires (7,2–7,4) ega nõua CO<sub>2</sub> inkubaatori kasutamist.

### KASUTUSJUHEND

Enne kasutamist eeltasakaalustage Hyaluronidase Solution temperatuurile 37 °C.

(MÄRKUS. Hyaluronidase Solution peab olema CO<sub>2</sub> inkubaatoris soojendamise korral tihedalt korgistatud, et vältida pH langemist tasemele 7,0 või alla selle.)

Tõstke vialali sisu sobivasse kultuuritassi ja asetage ootsüüdid Hyaluronidase Solutionisse kuni 30 sekundiks, eemaldades pideva pipettimise teel ümbritsevad munakühmu rakud.

Eemaldage kohe ootsüüdid koos minimaalse lahusekogusega (jättes võimalikult palju munakühmust paigale) ning viige üle loputusainesse (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspireerige ootsüüdid pipetiga, et eemaldada kogu allesjäänud munakühmu ja kiirpära rakud.

Loputage puhastatud ootsüüte veel 2 korda, kuni need on täiesti puhtad.

Viige ootsüüdid tootesse Complete HTF (kat nr 9922), Complete ECM (kat nr 90140 ja nr 90142), Complete P-1 (kat nr 9926 või nr 9910), HTF (kat nr 90125) valgulisandiga, P-1 (kat nr 99242) valgulisandiga või Early Cleavage Medium (kat nr 90138) valgulisandiga, ja määrake, milliseid ootsüüte kasutada ICSI (või muudeks) protseduurideks. Puhastatud ootsüüte tuleb kultuurida vähemalt 1 tund enne ICSI protseduuride alustamist.

Lisateabe saamiseks nende toodete kasutamise kohta peavad laborid tutvuma oma protseduuride ja protokollidega, mis on välja töötatud ja optimeeritud spetsiaalselt nende individuaalse meditsiiniprogrammi jaoks.

### SÄILITUSJUHISED JA STABIILSUS

Säilitage avamata pudeleid jahutatult temperatuuril 2–8 °C.

Ärge hoidke temperatuuril üle 39 °C.

Hyaluronidase Solution on juhistekohasel säilitamisel stabiilne pudeli etiketile märgitud kuupäevani.

### ETTEVAATUSABINÕUD JA HOIATUSED

See seade on mõeldud kasutamiseks personalile, kes on saanud väljaõppe abistatud viljastamisprotseduuride alal. Need protseduurid hõlmavad seadme sihtotstarbelist kasutamist.

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

Ärge kasutage ühtki lahuseviaali, milles on märgata kahjustusi, osakesi või hägusust või milles sisalduva söötme värvus ei ole punakasoranž. Kõrvaldage toode kooskõlas siseriikliku seadusandlusega.

Saastumise vältimiseks kasutage vahendeid aseptilist tehnikat kasutades ja pärast protseduuri lõpetamist visake pudelisse või vialali jäänud sööde ära.

Ärge asetage ootsüüte Hyaluronidase Solutioni sisse üle 30 sekundiks.

Teavet teadaolevate omaduste ja tehniliste tegurite kohta, mis võivad tekitada ohtu toote taaskasutamisel, ei ole leitud ning seetõttu ei tohi toodet pärast anuma esmakasutust uuesti kasutada.

**EL:** Tavameetmed, et hoida ära infektsioone, mis tulenevad inimese verest või plasmast valmistatud meditsiinivahendite kasutamisest, hõlmavad doonorite 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 senitundmatute või uute viiruste ja teiste patogeenide kohta. Puuduvad teated tõestatud viiruste ülekandumise kohta Euroopa Farmakopöa juhiste kohaselt ja kindlaksmääratud protseduuridega toodetud albumiiniga. Selleks et hoida seost patsiendi ja tootepartii vahel, on tungival soovitatav, et iga kord, kui patsiendile manustatakse ettevõttes FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. toodetud reproduktiivset söödet, märgitakse üles toote nimetus ja partii number.

**USA:** Hyaluronidase Solution sisaldab inimese seerumi albumiini (HSA). \*Selle preparaadi tootmisel kasutatud inimpäritoluga lähtematerjali on testitud USA Toidu- ja Ravimiameti (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 inimpäritoluga tooted on infektsioonivabad. Käsitsege kõiki inimpäritoluga lähtematerjale nakkust edastada võiva materjalina ja rakendage üldisi ettevaatusabinõusid. Algmaterjali doonoreid on skriinitud ka CJD suhtes.

Hyaluronidase Solution sisaldab veise munandi päritolu hüaluronidaasi, mida ei loeta praegu kõrge riskiga materjaliks seoses veiste spongioformse entsefalopaatia (TSE).

### VASTUNÄIDUSTUS

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



**EU FIGYELMEZTETÉS:** Kizárólag professzionális felhasználásra.

#### FELHASZNÁLÁSI JAVALLATOK

A humán petesejteket körülvevő cumulus sejtek eltávolítására (denudáció) szolgál az ICSI vagy más ART eljárások előkészítése során.

#### TERMÉKISMERTETÉS

HEPES-pufferelt HTF médiumban 80 NE/ml szarvasmarha eredetű hialuronidázt tartalmazó enzimátikus oldat, kiegészítve 5,0 mg/ml (vagy 0,5%) gyógyászati minőségű humán szérumalbuminnal (HSA)\*. Antibiotikumként gentamicin-szulfátot (10 µg/ml) tartalmaz.

#### ÖSSZETÉTEL:

<u>Enzim</u>	<u>Fehérjeforrás</u>
Hialuronidáz	Humán szérumalbumin
<u>Puffer</u>	<u>pH-indikátor</u>
HEPES	Fenolvörös
<u>Sók és ionok</u>	<u>Energiaszubsztrát</u>
Nátrium-klorid	Nátrium-piruvát
Kálium-klorid	Glükóz
Magnézium-szulfát	Nátrium-laktát
Kálium-foszfát	<u>Víz</u>
Kalcium-klorid	Injekcióhoz való minőségű víz
<u>Antibiotikum</u>	
Gentamicin-szulfát	

#### MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS

A Hyaluronidase Solution membránszűrővel és aszeptikus technikával készült a 10<sup>-3</sup> sterilizációs szintnek (sterility assurance level, SAL) megfelelő előállítási eljárásokkal.

A Hyaluronidase Solution minden egyes tételét vizsgálták a következőkre:

- endotoxinra limulus amöbocita lizátum (LAL) módszerrel;
- biokompatibilitásra egérembrío assay-vel (egy sejt);
- enzimátikus aktivitásra a jelenlegi Amerikai Gyógyszerkönyv vizsgálatával;
- sterilitásra a jelenlegi Amerikai Gyógyszerkönyv <71> sterilizációs vizsgálatával.

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

#### PUFFERRENDSZER

A Hyaluronidase Solution olyan pufferrendszert használ, amely 21 mM HEPES (N-2-hidroxiethyl-piperazin-N'-2-etánszulfonsav) és 4 mM nátrium-bikarbonát kombinációjából áll. Ez a pufferrendszer biztosítja a fiziológias tartomány feletti (7,2–7,4) optimális pH-t, és nem igényli CO<sub>2</sub>-inkubátor használatát.

#### HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Használat előtt előzetesen ekvilibrálja a Hyaluronidase Solution oldatot 37 °C-ra.

(MEGJEGYZÉS: CO<sub>2</sub>-inkubátorban történő melegítéskor a Hyaluronidase Solution oldatot szorosan le kell zárni annak érdekében, hogy a pH-érték ne csökkenjen 7,0-re vagy annál alacsonyabbra.)

A fiola tartalmát tegye egy megfelelő tenyésztőedénybe, és legfeljebb 30 másodpercre helyezze a petesejteket a Hyaluronidase Solution oldatba, miközben a környező cumulus sejteket folyamatos pipettázással eltávolítja.

A petesejteket azonnal vegye ki minimális térfogatú oldattal együtt (a lehető legtöbb cumulus sejtet hátra hagyva), és tegye át a mosóoldatba (módosított HTF + 5 mg/ml HSA). Szívja fel a petesejteket egy pipettával a maradék cumulus és corona sejtek eltávolításához.

Mossa le még 2-szer a lecsupaszított petesejteket, amíg teljesen lecsupaszításra nem kerülnek.

Tegye át a petesejteket Complete HTF (katalógusszám: 9922), Complete ECM (katalógusszám: 90140 és 90142), Complete P-1 (katalógusszám: 9926 vagy 9910), fehérjével kiegészített HTF (katalógusszám: 90125), fehérjével kiegészített P-1 (katalógusszám: 99242) vagy fehérjével kiegészített Early Cleavage Medium (katalógusszám: 90138) médiumba, és határozza meg, hogy melyik petesejteket fogja felhasználni az ICSI (vagy más) eljárásokhoz. A lecsupaszított petesejteket legalább 1 órán át kell tenyészteni az ICSI eljárások megkezdése előtt.

A termékek használatára vonatkozó további részletekért minden laboratóriumnak a saját laboratóriumi eljárásait és protokolljait kell figyelembe vennie, amelyeket specifikusan a saját orvosi programjukhoz hoztak létre és optimalizáltak.

#### TÁROLÁSI UTASÍTÁSOK ÉS STABILITÁS

Tárolja a felfontatlan üvegeket hűtve, 2–8 °C között.

Ne tegye ki 39 °C feletti hőmérsékletnek.

A Hyaluronidase Solution oldat stabil az üveg címkéjén feltüntetett lejárati időpontig, amennyiben tárolása az utasításoknak megfelelően történik.

#### ÓVINTÉZKEDÉSEK ÉS FIGYELMEZTETÉSEK

Ezt a terméket az asszisztált reprodukciós eljárásokban képzett személyzet általi felhasználásra szánták. Ezen eljárások közé tartozik az alkalmazás is, amelyre ezt a terméket szánták.

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 az oldat olyan fioláját, amely sérült, részecskék jelenlétét vagy zavarosságot mutat, vagy nem vöröses narancsszínű. Dobja ki a terméket a vonatkozó előírásoknak megfelelően.

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.

Ne tegye ki a petesejteket a Hyaluronidase Solution oldatnak 30 másodpercnél hosszabb ideig.

A termék azon ismert tulajdonságaira és technikai tényezőire vonatkozó adatok felmérése nem történt meg, amelyek ismételt használat esetén kockázatot jelenthetnének, ezért a termék nem használható a tárolóedény első használatát követően.

**EU:** A humán vérből vagy plazmából készült gyógyszerkészítmények használatából eredő fertőzések megakadályozására irányuló szokásos intézkedések közé tartozik a donorok kiválasztása, az egyes véradohányok és plazmapoolok szűrése a fertőzések specifikus markereire, valamint a vírusok hatástalanítása/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 FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. tenyésztőmédiumot adnak be egy betegnek, erősen javallott a termék nevét és tételszámát feljegyezni, hogy ismert maradjon a termék tételének és a betegnek a kapcsolata.

**AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK:** A Hyaluronidase Solution humán szérumalbumint (HSA) tartalmaz. \*A termék előállítása során használt emberi eredetű anyag az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerhivatala által hitelesített készletekkel vizsgálva nem adott reakciót a hepatitis C (HCV) és a humán immunodeficiencia 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 óvintézkedéseket. A donorokat Creutzfeldt–Jakob-kór (CJD) is szűrték.

A Hyaluronidase Solution oldat olyan szarvasmarha heréből származó hialuronidázt tartalmaz, amely jelenleg nem minősül nagy kockázatú anyagnak a fertőző szivacsos agyvelőbántalmak (transmittable spongiform encephalopathies, TSE) szempontjából.

#### ELLENJAVALLAT

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

**ES PERSPĖJIMAS.** Skirta naudoti tik specialistams

### NAUDOJIMO INDIKACIJA

Skirta naudoti grūdėtosioms ląstelėms, supančioms žmogaus kiaušialąstes, šalinti (denudacija) ruošiant ICSI ar kitoms ART procedūroms.

### ITAISO APRAŠYMAS

Fermentinis tirpalas, kurio sudėtyje yra 80 IU/ml jaučią hialuronidazės HEPES buferyje HTF terpėje, papildytoje 5,0 mg/ml (arba 0,5 %) terapinės paskirties žmogaus serumo albuminu (ŽSA)\*. Kaip antibiotikas naudojamas gentamicino sulfatas (10 µg/ml).

### SUDĖTIS

<u>Fermentas</u>	<u>Baltymų šaltinis</u>
Hialuronidazė	Žmogaus serumo albuminas
<u>Buferinis tirpalas</u>	<u>pH indikatorius</u>
HEPES	Fenolio raudonasis
<u>Druskos ir jonai</u>	<u>Energetinis substratas</u>
Natrio chloridas	Natrio piruvatas
Kalio chloridas	Gliukozė
Magnio sulfatas	Natrio laktatas
Kalio fosfatas	<u>Vanduo</u>
Kalcio chloridas	Injekcinio vandens kokybė
<u>Antibiotikas</u>	
Gentamicino sulfatas	

### KOKYBĖS UŽTIKRINIMAS

„Hyaluronidase Solution“ yra filtruotas naudojant membraniinį filtrą ir steriliai apdorotas pagal gamybos metodus, patvirtintus  $10^{-3}$  sterilumo užtikrinimo lygiui (SAL) atitikti.

Kiekvienos „Hyaluronidase Solution“ partijos produktai yra išbandyti pagal šiuos metodus:

- endotoksinų kiekio nustatymas pagal kardauodegio krabo (*Limulus polyphemus*) amebocitų lizato (LAL) analizės metodu;
- biologinio suderinamumo nustatymas pagal pelės embriono tyrimą (vienos ląstelės);
- fermentinio aktyvumo nustatymas pagal šiuo metu patvirtintą Jungtinių Valstijų farmakopėjos sterilumo testą;
- sterilumo nustatymas pagal šiuo metu patvirtintą Jungtinių Valstijų farmakopėjos sterilumo testą <71>.

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

### BUFERINĖ SISTEMA

„Hyaluronidase Solution“ buferinę sistemą sudaro 21 mM HEPES (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonrūgšties) ir 4 mM natrio bikarbonato junginys. Ši buferinė sistema padeda palaikyti optimalias, natūralaus fiziologinio lygio pH ribas (7,2–7,4) ir nereikia naudoti CO<sub>2</sub> inkubatoriaus.

### NAUDOJIMO NURODYMAI

Prieš naudojimą „Hyaluronidase Solution“ stabilizuokite iki 37 °C temperatūros.

(PASTABA. Šildant CO<sub>2</sub> inkubatoriuje, „Hyaluronidase Solution“ reikia sandariai uždengti, kad šarminumas nesumažėtų iki pH 7,0 ar žemesnio lygio.)

Įlašinkite flakono turinį į tinkamą pasėlio lėkštelę ir ne ilgiau kaip 30 sekundžių įdėkite kiaušialąstes į „Hyaluronidase Solution“, kol nepertraukiamai lašinant pipete nuluoksnuojamos aplinkinės grūdėtosios ląstelės.

Nedelsdami išimkite kiaušialąstes su minimaliu kiekiu tirpalo (jo kuo daugiau palikdami už grūdėtosios dalies) ir perkelkite į plovimo terpę („Modified HTF“ ir 5 mg/ml ŽSA). Pipete siurbkite kiaušialąstes, kad pašalintumėte likusias grūdėtąsias ir vainiko ląsteles.

Atidengtas kiaušialąstes plaukite dar 2 kartus, kol jos visiškai atsidengs.

Perkelkite kiaušialąstes į „Complete HTF“ (kat. nr. 9922), „Complete ECM“ (kat. nr. 90140 ir nr. 90142), „Complete P-1“ (kat. nr. 9926 arba nr. 9910), HTF (kat. nr. 90125), papildytą baltymais, P-1 (kat. nr. 99242), papildytą baltymais, arba „Early Cleavage Medium“ (kat. nr. 90138), papildytą baltymais, ir nustatykite, kurios kiaušialąstės bus naudojamos ICSI (arba kitoms) procedūroms. Prieš pradėdant ICSI procedūras, atidengtas kiaušialąstes reikia laikyti mažiausiai 1 valandą.

Išsamesnių šių produktų naudojimo gairių kiekviena laboratorija turi ieškoti savo vidaus darbo tvarkos taisyklėse ir metodiniuose nurodymuose, specialiai parengtuose ir optimizuotuose pagal atskiros medicininės programos nuostatas.

### LAIKYMO SĄLYGOS IR STABILUMAS

Neatidarytus buteliukus laikykite šaldytuve 2–8 °C temperatūroje.

Negalima laikyti aukštesnėje nei 39 °C temperatūroje.

Laikant pagal nurodymus, „Hyaluronidase Solution“ medžiagos išlieka stabilios iki tinkamumo datos, pažymėtos buteliuko etiketėje.

### ATSARGUMO PRIEMONĖS IR ĮSPĖJIMAI

Ši priemonė yra skirta naudoti darbuotojams, išmokytiems atlikti pagalbinio apvaisinimo procedūras. Tos procedūros apima priemonės taikymą pagal numatytąją paskirtį.

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 tirpalo flakono, jei jis yra pažeistas, jame matyti kietųjų dalelių, skystis atrodo drumstas ar jo spalva nėra rausvai oranžinė. Išmeskite produktą pagal taikomas reglamentus.

Norint išvengti užkrėtimo, naudojimo metu reikia laikytis metodinių sterilumo reikalavimų, o atlikus procedūrą – išmesti visus buteliuke likusios terpės likučius.

Nelaikykite kiaušialąsčių „Hyaluronidase Solution“ tirpale ilgiau nei 30 sekundžių.

Nėra informacijos apie žinomas savybes ir techninius veiksnius, galinčius kelti riziką, jeigu produktas būtų naudojamas pakartotinai, todėl po pirminio talpyklės naudojimo produktą naudoti draudžiama.

**ES.** Taikomos standartinės priemonės siekiant išvengti infekcijų, kai naudojami iš žmogaus kraujo arba plazmos paruošti vaistiniai preparatai – donorų atranka, individualių donorinių ūminių 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 galimybes. Tai taip pat taikytina nežinomiems ar atsirandantiems virusams ir kitoms patogeninėms medžiagoms. Nebuvo gauta jokių pranešimų apie patvirtintus virusų perdavimus per albuminą, pagamintą pagal Europos farmakopėjos reikalavimus atitinkančius gamybos procesus. Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą skiriant pacientui „FUJIFILM Irvine Scientific, Inc.“ reprodukcinei mitybos terpę užrašyti produkto pavadinimą ir partijos numerį, kad būtų galima susieti pacientą ir produkto partiją.

**JAV.** „Hyaluronidase Solution“ 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 imunodeficito 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 preparatų žaliavos medžiagų donorai nėra užsikrėtę Krocifeldo-Jakobo liga.

„Hyaluronidase Solution“ sudėtyje yra iš jaučių sėklidžių gautas hialuronidazės, kuri šiuo metu nėra laikoma aukštos rizikos medžiaga, siejama su spongiformine encefalopatija (TSE).

### 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

ICSI veya diğer yardımcı üreme teknolojileri işlemlerine hazırlık sırasında çevre insan oositlerinden kümülüs hücrelerini ayırma (soyma) için.

### CİHAZ TANIMI

5,0 mg/mL (veya %0,5) terapötik sınıf İnsan Serum Albumini (İSA)\* ile takviye edilmiş HEPES tamponlu HTF vasatında siğir kökenli bir hyaluronidazdan 80 IU/mL içeren enzimatik bir solüsyon. Gentamisin Sülfat (10 µg/mL) bir antibiyotik olarak dahil edilmiştir.

### BİLEŞİM:

<u>Enzim</u>	<u>Protein Kaynağı</u>
Hyaluronidaz	İnsan Serum Albumini
<u>Tampon</u>	<u>pH göstergesi</u>
HEPES	Fenol Kırmızısı
<u>Tuzlar ve iyonlar</u>	<u>Enerji substratı</u>
Sodyum Klorür	Sodyum Piruvat
Potasyum Klorür	Glukoz
Magnezyum Sülfat	Sodyum Laktat
Potasyum Fosfat	<u>Su</u>
Kalsiyum Klorür	Enjeksiyonluk Su Kalitesi
<u>Antibiyotik</u>	
Gentamisin Sülfat	

### KALİTE GÜVENÇE

Hyaluronidase Solution 10<sup>-3</sup> değerinde bir sterilite güvence düzeyini (SAL) karşılamak için doğrulanmış üretim işlemlerine göre membrandan filtrelenmiş ve aseptik olarak işlenmiştir.

Her Hyaluronidase Solution lotu şunlar için test edilir:

- Limulus Amebosit Lizat (LAL) metodolojisi ile endotoksin
- Fare Embriyo Testiyle biyoyumumluluk (tek hücre)
- Mevcut USP Testiyle Enzimatik Aktivite
- Mevcut USP Sterilite Testi <71> ile sterilite

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

### TAMPON SİSTEMİ

Hyaluronidase Solution, bir 21 mM HEPES (N-2-Hidroksietilpiperazin-N'-2-etansülfonik asit) ve 4 mM Sodyum Bikarbonat kombinasyonundan oluşan bir tamponlama sistemi kullanır. Bu tamponlama sistemi fizyolojik aralıkta optimum pH seviyesi (7,2 - 7,4) sağlar ve CO<sub>2</sub> inkübatörü kullanımı gerektirmez.

### KULLANMA TALİMATI

Hyaluronidase Solution ürününü kullanım öncesinde 37°C'ye önceden dengeleyin.

(NOT: Hyaluronidase Solution eğer bir CO<sub>2</sub> inkübatörü içinde ısıtılıyorsa 7,0 veya altındaki pH seviyelerinden kaçınmak için kapağının sıkıca kapatılması gerekir.)

Flakon içeriğini uygun bir kültür tabağına verin ve oositleri, sürekli pipetleme ile çevre kümülüs hücrelerini soyarken en fazla 30 saniye boyunca Hyaluronidase Solution içine yerleştirin.

Oositleri hemen minimum solüsyon hacmiyle alın (geride mümkün olduğunca az kümülüs bırakarak) ve yıkama vasatına (Modified HTF + 5 mg/mL İSA) aktarın. Varsa kalan kümülüs ve korona hücrelerini almak için oositleri bir pipetle aspire edin.

Soyulmuş oositleri tamamen soyuluncaya kadar 2 kez daha yıkayın.

Oositleri Complete HTF (Kat. #9922), Complete ECM (Kat. #90140 ve #90142), Complete P-1 (Kat. #9926 veya #9910), proteinle takviye edilmiş HTF (Kat. #90125), proteinle takviye edilmiş P-1 (Kat. #99242) veya proteinle takviye edilmiş Early Cleavage Medium (Kat. #90138)

içine aktarın ve hangi oositlerin ICSI (veya diğer teknik) işlemleri için kullanılacağını tanımlayın. Soyulmuş oositler ICSI işlemlerine başlanmadan önce en az 1 saat kültürde tutulmalıdır.

Bu ürünlerin kullanımı hakkında ek ayrıntılar açısından her laboratuvar kendi ayrı tıbbi programınız için özel olarak geliştirilmiş ve optimize edilmiş, kendi laboratuvar işlemleri ve protokollerine başvurulmalıdır.

### SAKLAMA TALİMATI VE STABİLİTE

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

39°C üzerinde sıcaklıklara maruz bırakmayın.

Belirtildiği gibi saklandığında, Hyaluronidase Solution şişe etiketinde gösterilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

### ÖNLEMLER VE UYARILAR

Bu cihazın yardımcı üreme işlemleri konusunda eğitilmiş personelce kullanılması amaçlanmıştır. Bu işlemlere bu cihazın kullanımının amaçlandığı, amaçlanmıştır uygulama dahildir.

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

Hasar, partikül madde veya bulanıklık bulguları gösteren veya rengi kırmızımsı turuncu olmayan herhangi bir solüsyon flakonunu kullanmayın. Ürünü ilgili düzenlemelerle uyumlu olarak atın.

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

Oositleri Hyaluronidase Solution ürününe 30 saniyeden uzun süre maruz bırakmayın.

Ürün tekrar kullanıldığı takdirde bir risk oluşturabilecek olan bilinen özellikler ve teknik faktörler konusunda bilgi tanımlanmamıştır ve bu nedenle ürün kabın ilk kullanılmasından sonra kullanılmamalıdır.

**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 ispatlanmış virüs bulaşması raporu yoktur. Bir FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. Üreme Vasatı Ürünleri kültür vasatının bir hastaya her uygulanmasında ürünün isim ve parti numarasının hasta ile ürün partisi arasında bir bağlantıyı sürdürmek açısından kaydedilmesi kuvvetle önerilir.

**ABD:** Hyaluronidase Solution 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 önlemleri olarak ve enfeksiyon bulaştırabilirliği gibi kullanın. Kaynak materyal donörleri CJH için de taranmıştır.

Hyaluronidase Solution şu anda Bulaşıcı Süngerimsi Ensefalopatiler (BSE) açısından yüksek riskli materyal olarak tanımlanmayan, siğir testisinden alınmış hyaluronidaz içerir.

### KONTRENDİKASYON

Ürün Gentamisin Sülfat içerir. Hastanın bu antibiyotiğe karşı hassas olmadığından emin olmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

**UPOZORNENIE V EÚ:** Len na profesionálne použitie

### INDIKÁCIA NA POUŽITIE

Na použitie pri odstraňovaní granulózových buniek obklopujúcich ľudské oocyty (denudácii) pri príprave na ICSI alebo iné postupy ART.

### POPIS ZARIADENIA

Enzymatický roztok obsahujúci 80 IU/ml hyaluronidázy derivovanej z hovädzieho v médiu HTF puľfvanom pomocou HEPES, doplnenom 5,0 mg/ml (alebo 0,5 %) ľudským sérovým albumínom (HSA)\* terapeutickú kvalitu. Gentamicínsulfát (10 µg/ml) je zahrnutý ako antibiotikum.

### ZLOŽENIE:

<u>Enzým</u> hyaluronidáza	<u>Zdroj bielkovín</u> ľudský sérový albumín
<u>Puľfer</u> HEPES	<u>Indikátor pH</u> fenolová červeň
<u>Soli a ióny</u> chlorid sodný chlorid draselný síran horečnatý fosforečnan draselný chlorid vápenatý	<u>Energetický substrát</u> pyruvát sodný glukóza laktát sodný <u>Voda</u> kvalita vody na injekciu
<u>Antibiotikum</u> gentamicínsulfát	

### KONTROLA KVALITY

Hyaluronidase Solution je filtrovaný cez membránu a asepticky spracovaný podľa výrobných postupov, pri ktorých bolo overené, že spĺňajú úroveň zarúčenej sterility (SAL) 10<sup>-3</sup>.

Každá šarža Hyaluronidase Solution je testovaná na stanovenie:

- endotoxínov pomocou testu amébocytového lyzátu z ostrorepa amerického (LAL)
- biokompatibilitu testom embryí myši (jednobunkových) enzymatickej aktivity pomocou aktuálneho testu USP sterility pomocou aktuálneho testu sterility USP <71>

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

### PUFROVÝ SYSTÉM

Hyaluronidase Solution používa puľfrovací systém zložený z kombinácie 21 mM HEPES (N-2-hydroxyetylpiiperazín-N'-2-etánsulfónovej kyseliny) a 4 mM hydrogénuhlčitanu sodného. Tento puľfrovací systém zabezpečuje optimálne udržiavanie pH vo fyziologickom rozmedzí (7,2 až 7,4) a nevyžaduje si použitie inkubátora CO<sub>2</sub>.

### NÁVOD NA POUŽITIE

Pred použitím Hyaluronidase Solution ustáľte na teplote 37 °C.

(POZNÁMKA: Hyaluronidase Solution musí mať tesne nasadený uzáver, keď sa zahrieva v inkubátore CO<sub>2</sub>, aby sa nevytvorila hladina pH 7,0 alebo menej.)

Obsah skúmavky nadávkujte do priradenej kultivačnej misky a oocyty vložte do Hyaluronidase Solution na nie viac než 30 sekúnd, pričom neustálym pipetovaním odstraňujte okolité granulózne bunky.

Oocyty s minimálnym objemom roztoku okamžite vyberte (zanechajte čo najviac granulózy) a preneste ich do premyvacieho média (modifikovaného HTF + 5 mg/ml HSA). Pipetou aspirujte oocyty, aby sa odstránila všetka zvyšná granulóza a folikulárne bunky.

Obnažené oocyty premyte ešte 2-krát, kým nie sú celkom obnažené.

Oocyty preneste do kompletného HTF (katalógové č. 9922), kompletného ECM (katalógové č. 90140 a 90142), kompletného P-1 (katalógové č. 9926 alebo č. 9910), HTF (katalógové č. 90125), doplneného o bielkoviny, P-1 (katalógové č. 99242), doplneného

o bielkoviny alebo Early Cleavage Medium (katalógové č. 90138) doplneného o bielkoviny a identifikujte, ktoré oocyty sa použijú na postupy ICSI (alebo iné). Obnažené oocyty sa majú kultivovať minimálne 1 hodinu pred začiatkom postupov ICSI.

Ďalšie podrobnosti o použití týchto produktov by malo každé laboratórium čerpať zo svojich vlastných laboratórných postupov a protokolov, ktoré boli špecificky vypracované a optimalizované pre váš individuálny medicínsky program.

### POKYNY NA UCHOVÁVANIE A STABILITU

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

Nevystavujte teplotám nad 39 °C.

Hyaluronidase Solution bude stabilný až do dátumu expirácie vytlačeného na označení fľaše, ak sa uchováva podľa pokynov.

### BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA A VAROVANIA

Táto pomôcka je určená na výhradné použitie personálom vyškoleným na postupy asistovanej reprodukcie. Tieto postupy zahŕňajú určené použitie, na ktoré je táto pomôcka určená.

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

Nepoužívajte žiadnu skúmavku s roztokom, ktorý ukazuje známky poškodenia, častíc, zákalu, alebo nemá červenooranžovú farbu. Produkt likvidujte v súlade s príslušnými predpismi.

Aby nevznikli problémy s kontamináciou, manipulujte s médiom pomocou aseptických techník a zlikvidujte všetko nadbytočné médium, zvyšujúce vo fľaši alebo ampulke po dokončení postupu.

Oocyty nevystavujte Hyaluronidase Solution viac než 30 sekúnd.

Informácie o známych charakteristikách a technických faktoroch, ktoré by mohli predstavovať riziko v prípade opakovaného použitia produktu, neboli identifikované a preto sa produkt nesmie používať po prvotnom použití nádoby.

**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 podávajú kultivačné médiá produktov reprodukčných médií spoločnosti FUJIFILM Irvine Scientific, Inc., sa zaznamená názov a číslo šarže produktu, aby sa zachovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou produktu.

**USA:** Hyaluronidase Solution 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 keby boli schopné prenosu infekcie, s použitím všeobecných bezpečnostných opatrení. Darcovia zdrojového materiálu tiež podstúpili skríning na CJD.

Hyaluronidase Solution obsahuje hyaluronidázu získanú z hovädzích semenníkov, ktorá momentálne nie je identifikovaná ako vysoko rizikový materiál vzhľadom na prenosnú spongiformnú encefalopatiu (TSE).

### KONTRAINDIKÁCIE

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

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЗА ЕС:** Само за професионална употреба.

**ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

За използване при отстраняване на кумулусни клетки, обграждащи човешките овоцити (оголване), при подготовка за интрацитоплазмено спермално инжектиране (ICSI) или други процедури на технологии на асистирана репродукция (ART).

**ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО**

Ензимен разтвор, съдържащ 80 IU/ml добита от говежди материал хиалуронидаза в HEPES-буферизирана HTF среда, суплементиран с 5,0 mg/ml (или 0,5%) човешки серумен албумин (HSA)\* от терапевтичен клас. Включен е гентамицин сулфат (10 µg/ml) като антибиотик.

**СЪСТАВ:**

<u>Ензим</u>	<u>Източник на протеин</u>
Хиалуронидаза	Човешки серумен албумин
<u>Буфер</u>	
HEPES	pH индикатор
	Фенол, червен
<u>Соли и йони</u>	
Натриев хлорид	<u>Енергиен субстрат</u>
Калиев хлорид	Натриев пируват
Магнезиев сулфат	Глюкоза
Калиев фосфат	Натриев лактат
Калциев хлорид	<u>Вода</u>
	Качество – вода за инжектиране
<u>Антибиотик</u>	
Гентамицин сулфат	

**КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО**

Hyaluronidase Solution (разтвор на хиалуронидаза) е филтриран чрез мембрана и обработен асептично съгласно производствени процедури, които са валидирани за съответствие с ниво на гарантирана стерилност (SAL) 10<sup>-3</sup>.

Всяка партида Hyaluronidase Solution е тествана за: ендотоксин чрез лимулус амебоцит лизат (LAL) методология, биосъвместимост чрез анализ с миши ембрион (MEA) (една клетка), ензимна активност чрез актуалния тест по USP (Фармакопея на САЩ), стерилност чрез актуалния тест за стерилност по USP (Фармакопеята на САЩ) <71>.

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

**БУФЕРНА СИСТЕМА**

Hyaluronidase Solution използва буферна система, която се състои от комбинация от 21 mM HEPES (N-2-хидроксиетилпиперазин-N'-2-етансулфонова киселина) и 4 mM натриев бикарбонат. Тази буферна система осигурява поддържане на оптимално pH ниво във физиологичния диапазон (7,2 до 7,4) и не изисква използване на CO<sub>2</sub> инкубатор.

**УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Еквilibрирайте предварително Hyaluronidase Solution до 37° C преди употреба.

(ЗАБЕЛЕЖКА: Hyaluronidase Solution трябва да бъде плътно затворен, ако се затопля в CO<sub>2</sub> инкубатор, за да се избегне pH ниво 7,0 или по-ниско.)

Накапете съдържанието на флакона в подходящ съд за култури и поставете овоцитите в Hyaluronidase Solution за не повече от 30 секунди, докато отстранявате обграждащите кумулусни клетки с постоянно пипетиране.

Незабавно отстранете овоцитите с минимално количество разтвор (оставяйки отстранени възможното най-много кумулусни клетки) и прехвърлете в среда за промиване (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Аспирирайте овоцитите с пипета, за да отстраните останалите кумулусни клетки и клетки на лъчистия венец.

Промийте оголените овоцити още 2 пъти, докато бъдат напълно оголени.

Прехвърлете овоцитите в Complete HTF (кат. № 9922), Complete ECM (кат. № 90140 и № 90142), Complete P-1 (кат. № 9926 или № 9910), HTF (кат. № 90125), суплементирана с протеин, P-1 (кат. № 99242), суплементирана с протеин, или Early Cleavage Medium (кат. № 90138), суплементирана с протеин, и идентифицирайте кои овоцити ще се използват за процедура на интрацитоплазмено спермално инжектиране (ICSI) (или друга процедура). Оголените овоцити трябва да се култивират за минимум 1 час преди започване на ICSI процедурите.

За допълнителни подробности относно използването на тези продукти всяка лаборатория трябва да направи справка със своите собствени лабораторни процедури и протоколи, които са конкретно разработени и оптимизирани за Вашата индивидуална медицинска програма.

**ИНСТРУКЦИИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ**

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

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

Hyaluronidase Solution е стабилен до изтичане на срока на годност, посочен върху етикета на бутилката, когато се съхранява според указанията.

**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.

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 флакон с разтвор, който показва признаци на повреда, наличие на твърди частици, помътняване или цвят, който не е червеникаво-оранжев. Изхвърлете продукта съгласно приложените разпоредби.

За да избегнете проблеми, свързани със замърсяване, работете чрез асептични методи и изхвърляйте всякакво излишно количество среда, която показва признаци на замърсяване след отваряне.

Не излагайте овоцитите на въздействието на Hyaluronidase Solution за повече от 30 секунди.

Информация за познати характеристики и технически фактори, които могат да носят риск, ако продуктът се използва повторно, не е идентифицирана и затова продуктът не трябва да се използва след първоначалната употреба на контейнера.

**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 фармакопея чрез установени процеси. Настоятелно се препоръчва всеки път, когато културелна среда на продукти за репродуктивна среда на FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. 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:** Hyaluronidase Solution 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 нереактивен 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 незаразни. Работете с всички материали от човешки произход като с материали, способни да предават инфекции, като използвате универсални предпазни мерки. Донорите на изходен материал са били подложени също и на скрининг за болестта на Кройцфелд-Якоб (CJD).

Hyaluronidase Solution съдържа хиалуронидаза, добита от говежди тестиси, която към момента не е идентифицирана като материал с висок риск по отношение на трансмисивни спонгиформни енцефалопатии (TSE).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

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

**UPOZORENJE ZA EU:** samo za profesionalnu upotrebu.

#### INDIKACIJE ZA UPOTREBU

Proizvod se primjenjuje za uklanjanje stanica kumulusa koji okružuje ljudske oocite (denudacija) u sklopu pripreme za intracitoplazmatsko injiciranje spermija (ICSI) ili druge postupke medicinski potpomognute oplodnje.

#### OPIS PROIZVODA

Enzimsko otopina koja sadrži 80 IU/ml hijaluronidaze govedeg podrijetla u mediju HTF-a koji je puferiran HEPES-om i kojem je dodano 5,0 mg/ml (ili 0,5 %) humanog serumskog albumina (HSA)\* terapijske kvalitete. Proizvod sadrži antibiotik gentamicinsulfat (10 µg/ml).

#### SASTAV:

<u>Enzim</u>	<u>Izvor proteina</u>
Hijaluronidaza	Humani serumski albumin
<u>Pufer</u>	<u>pH indikator</u>
HEPES	Fenol crveno
<u>Soli i ioni</u>	<u>Energetski supstrat</u>
Natrijev klorid	Natrijev piruvat
Kalijev klorid	Glukoza
Magnezijev sulfat	Natrijev laktat
Kalijev fosfat	<u>Voda</u>
Kalcijev klorid	Kvaliteta u skladu s propisanim za vodu za injekcije
<u>Antibiotik</u>	
Gentamicinsulfat	

#### OSIGURANJE KVALITETE

Otopina Hyaluronidase Solution membranski je filtrirana i aseptički obrađena 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 otopine Hyaluronidase Solution testira se na:

- endotoksine primjenom metode Limulus amebocitni lizat (LAL)
- biokompatibilnost primjenom analize mišjeg zemetka (jednostaničnog)
- enzimsku aktivnost primjenom važećeg testa u skladu s Farmakopejom Sjedinjenih Američkih Država
- sterilnost primjenom važećeg testa sterilnosti u skladu s Farmakopejom Sjedinjenih Američkih Država, USP <71>.

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

#### PUFERSKI SUSTAV

Otopina Hyaluronidase Solution koristi se puferskim sustavom koji se sastoji od kombinacije 21 mmol/l HEPES-a (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonske kiseline) i 4 mmol/l natrijevog hidrogenkarbonata. Ovaj puferški sustav omogućuje optimalno održavanje pH vrijednosti u fiziološkom rasponu (7,2 do 7,4) i ne iziskuje upotrebu CO<sub>2</sub> inkubatora.

#### UPUTE ZA UPOTREBU

Prije upotrebe uravnotežiti otopinu Hyaluronidase Solution na 37 °C.

(NAPOMENA: Otopina Hyaluronidase Solution mora biti u čvrsto začepljenoj posudi ako je se zagrijava u CO<sub>2</sub> inkubatoru kako se ne bi postigla razina pH od 7,0 ili manja.)

Prenesite sadržaj bočice u odgovarajuću Petrijevju zdjelicu i držite oocite u otopini Hyaluronidase Solution najviše 30 sekundi dok neprestanim pipetiranjem uklanjate stanice kumulusa koji okružuje oocite.

Odmah uklonite oocite preuzimajući najmanji volumen otopine (i pritom u Petrijevju zdjelici ostavite najveću moguću količinu kumulusa) i prenesite ih u medij za ispiranje (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Pipetom aspirirajte oocite kako biste uklonili sve preostale stanice kumulusa i krune.

Ispirajte denudirane oocite još 2 puta dok ne budu u potpunosti denudirane.

Prenesite oocite u Complete HTF (kat. br. 9922), Complete ECM (kat. br. 90140 i 90142), Complete P-1 (kat. br. 9926 ili 9910), HTF (kat. br. 90125) kojem je dodan protein, P-1 (kat. br. 99242) kojem je dodan protein ili Early Cleavage Medium (kat. br. 90138) kojem je dodan protein te utvrdite koje će se oocite upotrijebiti za postupak ICSI-ja ili druge postupke. Denudirane oocite moraju se kultivirati najmanje 1 sat prije početka postupka ICSI-ja.

Dodatne pojedinosti o upotrebi ovih proizvoda svaki laboratorij treba potražiti u svojim laboratorijskim postupcima i protokolima koji su posebno razvijeni i optimirani za medicinski program upravo tog laboratorija.

#### UPUTE ZA POHRANU I STABILNOST

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

Ne izlagati temperaturama većim od 39 °C.

Otopina Hyaluronidase Solution stabilna je do isteka roka valjanosti koji je naveden na oznaci boce kada je se pohranjuje u skladu s uputama.

#### 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.

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 bočicu otopine na kojoj je vidljivo oštećenje, u kojoj je vidljiva prisutnost čestične tvari ili замуćenja niti onu u kojoj otopina nije crvenkastoo-narančaste boje. Odložiti proizvod u skladu s primjenjivim propisima.

Da ne bi došlo do problema povezanih s kontaminacijom, medijem se mora rukovati primjenom aseptičkih metoda, a sav višak medija sa znakovima kontaminacije nakon otvaranja koji ostane u boci ili bočici nakon završetka postupka potrebno je odložiti.

Ne izlagati oocite otopini Hyaluronidase Solution duže od 30 sekundi.

Nisu utvrđene informacije o poznatim značajkama i tehničkim čimbenicima koji bi mogli predstavljati rizik prilikom ponovne upotrebe proizvoda i stoga se proizvod ne smije upotrebljavati nakon prve upotrebe spremnika.

**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 u pacijenata primjenjuju mediji za kulturu iz asortimana proizvoda za potpomognutu oplodnju društva FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. kako bi se uspostavila poveznica između pacijenta i serije proizvoda.

**SAD:** Otopina Hyaluronidase Solution sadrži humani serumski albumin (HSA). \*Materijal ljudskog podrijetla koji je upotrijebljen za proizvodnju ovog proizvoda testiran je kompletima 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 preneti zarazu, primjenjujući univerzalne mjere opreza. Davatelji izvornog materijala testirani su na CJB.

Otopina Hyaluronidase Solution sadrži hijaluronidazu dobivenu iz govedih testisa za koju je trenutno utvrđeno da nije materijal visokog rizika u pogledu transmisivnih spongiformnih encefalopatija (TSE).

#### 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 Professionali Biss

### INDIKAZZJONI GHALL-UŻU

Ghall-użu fit-tneħħija taċ-ċelloli tal-cumulus li jiċċirkondaw l-oociti umani (tneħħija) fil-preparazzjoni għall-ICSI (injezzjoni intraċitoplazmatika tal-isperma) u proċeduri oħra tal-ART (teknoloġija ta' riproduzzjoni assistita).

### DESKRIZZJONI TAL-APPARAT

Soluzzjoni enzimatika li fiha 80 IU/mL ta' hyaluronidase ta' oriġini bovina f'midjum ta' HTF ibbaferjat bil-HEPES u ssupplimentat b' 5.0 mg/mL (jew 0.5 %) ta' grad terapewtiku ta' Albumina ta' Serum Uman (HSA)\*. Din is-soluzzjoni tinkludi l-antibijotiku Gentamicin Sulfate (10 µg/mL).

### KOMPOŻIZZJONI:

<u>Enzima</u>	<u>Sors ta' Proteina</u>
Hyaluronidase	Human Serum Albumin
<u>Bafer</u>	<u>Indikatur tal-pH</u>
HEPES	Phenol Red
<u>Imluħa u Joni</u>	<u>Substrat tal-enerġija</u>
Sodium Chloride	Sodium Pyruvate
Potassium Chloride	Glucose
Magnesium Sulfate	Sodium Lactate
Potassium Phosphate	<u>Ilma</u>
Calcium Chloride	Kwalità tal-WFI (Ilma għall-Injezzjonijiet)
<u>Antibijotiku</u>	
Gentamicin Sulfate	

### ASSIGURAZZJONI TAL-KWALITÀ

Hyaluronidase Solution huwa mgħoddi minn filtru ta' membrana u pproċessat b'mod asettiku b'konformità ma' proċeduri ta' produzzjoni li ġew invalidati sabiex jilhqnu livell ta' assigurarazzjoni ta' sterilità (SAL) ta' 10<sup>-3</sup>.

Kull lott ta' Hyaluronidase Solution huwa ttestjat għal:  
Endotossina permezz tal-metodoloġija Limulus Amebocyte Lysate (LAL)  
Bijokompatibbiltà permezz tal-Assaġġ tal-Embrijuni tal-Grieden (ċellola waħda)  
L-Attività Enzimatika permezz tat-Test attwali tal-USP Sterilità permezz tat-Test ta' Sterilità attwali tal-USP <71>

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

### SISTEMA TA' BAFER

Hyaluronidase Solution tuża sistema ta' bafering magħmula minn kombinament ta' 21 mM HEPES (N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) u 4 mM ta' Bikarbonat tas-Sodju. Din is-sistema ta' bafering tipprova l-aħjar manutenzjoni tal-pH fuq il-firxa fisjoloġika (7.2 sa 7.4) u ma teħtieġx l-użu ta' inkubatur tal-CO<sub>2</sub>.

### ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Ekwilibra minn qabel il-Hyaluronidase Solution għal temperatura ta' 37°C qabel l-użu.

(NOTA: Hyaluronidase Solution għandha tkun magħluqa sew jekk tkun imsaħħna f'inkubatur tal-CO<sub>2</sub> sabiex jiġu evitati livelli tal-pH ta' 7.0 jew inqas.)

Iddispensa l-kontenut tal-kunnett ġo dixx adegwat tat-tkabbir u poġġi l-oociti fil-Hyaluronidase Solution għal mhux iktar minn 30 sekonda filwaqt li taqla' ċ-ċelloli tal-cumulus li jiċċirkondawhom b'pipettar kontinwu.

Immedjatement neħħi l-oociti b'volum minimu ta' soluzzjoni (u halli lura kemm tista' mill-cumulus) u ttrasferixxi għall-midjum tal-ħasil (Modified HTF + 5 mg/mL HSA). Aspira l-oociti b'pipetta sabiex tneħħi kwalunkwe ċellola li jkun fadal tal-cumulus u tal-corona.

Aħsel l-oociti mneħħa għal darbtejn (2) oħra sakemm ikunu mneħħa kompletament.

Itrasferixxi l-oociti għal Complete HTF (Kat. #9922), Complete ECM (Kat. #90140 u #90142), Complete P-1 (Kat. #9926 jew #9910), HTF (Kat. #90125) issupplementat bil-proteini, P-1 (Kat. #99242) issupplementat bil-proteini jew Early Cleavage Medium (Kat. #90138) issupplementat bil-proteini u identifika liema oociti ser ikunu użati għall-ICSI (jew proċeduri oħra). Oociti mneħħa għandhom ikunu mkabbla għall-hin minimu ta' siegħa qabel ma jinbdew il-proċeduri tal-ICSI.

Għal dettalji addizzjonali dwar l-użu ta' dawn il-prodotti, kull laboratorju għandu jikkonsulta l-proċeduri u l-protokoll tal-laboratorju tiegħu stess li ġew żviluppati u ottimizzati speċifikament għall-programm mediku individwali tiegħek.

### ISTRUZZJONIJIET DWAR IL-ĦAŻNA U L-ISTABILITÀ

Aħžen il-flixxen mhux miftuħa fi frigiġ f'temperatura ta' bejn 2° u 8°C.

M'għandekx tesponi għal temperaturi ta' iktar minn 39°C.

Hyaluronidase Solution hija stabbli sad-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta tal-flixxun meta maħżuna skont l-istruzzjonijiet.

### PREKAWZJONIJIET U TWISSIJIET

Dan l-apparat huwa maħsub għall-użu minn persunal imħarref fi proċeduri ta' riproduzzjoni assistita. Dawn il-proċeduri jinkludu l-applikazzjoni maħsuba li għaliha huwa maħsub dan l-apparat.

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

M'għandek tuża l-ebda kunnett ta' soluzzjoni li turi evidenza ta' materja partikulata, dardir jew li mhijjex ta' kulur oranġjo ħamrani. Armi l-prodott b'konformità mar-regolamenti li japplikaw.

Sabiex jiġu evitati problemi ta' kontaminazzjoni, ittratta bl-użu ta' tekniki asettici u warrab kwalunkwe medium żejjed li jibqa' fil-flixxun jew kunnett wara li tintemm il-proċedura.

M'għandekx tesponi lill-oociti għall-Hyaluronidase Solution għal iktar minn 30 sekonda.

Informazzjoni dwar karatteristiki u fatturi teknici li jistgħu jkun ta' riskju jekk il-prodott kelli jerga' jintuza ma ġewx identifikati għaldaqstant il-prodott m'għandux jintuza wara l-użu inizjali tal-kontenitur.

**UE:** Miżuri standard għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet li jirriżultaw mill-użu ta' prodotti mediċinali ppreparati minn demm jew plażma umana jinkludu l-għażla tad-donaturi, l-iskining ta' donazzjonijiet individwali u aggregazzjoni tal-plażma għal markaturi speċifiċi tal-infezzjonijiet u l-inkluzjoni ta' passi effettivi ta' manifattura għall-inattivazzjon/tneħħija tal-vajrusis. Minkejja dan, meta prodotti mediċinali ppreparati minn demm jew plażma umana jiġu amministrati, il-possibbiltà li jiġu trażmessi aġenti infettivi ma tistax tiġi eskluza kompletament. Dan japplika wkoll għal viruses u patoġeni oħra mhux magħrufa jew emergenti. M'hemm l-ebda rapporti bi provi ta' trażmissjonijiet ta' viruses b'albumina mmanifatturata skont l-ispeċifikazzjonijiet tal-Farmakopea Ewropea permezz ta' proċessi stabbiliti. Huwa rrakkomandat b'mod enfatiku li kull darba li media ta' tkabbir mill-Prodotti ta' Media għar-Riproduzzjoni ta' FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. jingħataw lil-pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott għandhom jiġu reġistrati sabiex tinzamm konnessjoni bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott.

**L-Istati Uniti:** Hyaluronidase Solution fih Albumina ta' Serum Uman (HSA). \*Sors ta' materja umana użat fil-produzzjoni ta' dan il-prodott ġie ttestjat b'kits illiċenzjati mill-FDA u nstab li mhuwiex reattiv għall-antikorp għall-Epatite C (HCV) u antikorp għall-Vajrus tal-Immunodeficienza Umana (HIV). Madankollu, l-ebda

metodu tal-ittestjar ma joffri assigurarazzjoni sħiħa li l-prodotti miksuba minn sorsi umani mhuwiex infettivi. Ittratta kull materjal ta' sors uman bħallikieku għandu l-hila li jittrażmetti xi infezzjoni, bl-użu ta' prekawzjonijiet universali. Id-donaturi tal-materjal sors ġew iskrinjati ukoll għall-marda CJD.

Hyaluronidase Solution fih hyaluronidase ta' oriġini minn testitkologi bovini li fil-preżent mhuwiex identifikat bħala materjal b'riskju għoli fir-rigward ta' Enċefalopatiji Spongiformi Trażmissibbli (TSE).

### KONTRAINDIKAZZJONI

Il-prodott fih Gentamicin Sulfate. Għandhom jittieħdu l-prekawzjonijiet xierqa sabiex jiġi żgurat li l-pazjent mhuwiex sensitizzat għal dan l-antibijotiku.

**OPOZORILO ZA EU:** Samo za profesionalno uporabo

### INDIKACIJE ZA UPORABO

Za uporabo pri odstranjevanju kumuliranih celic, ki obdajajo človeške oocite (denudaciji), za pripravo na intracitoplazmatsko injiciranje semenčic (ICSI) ali druge postopke asistiranega razmnoževanja.

### OPIS PRIPOMOČKA

Encimska raztopina, ki vsebuje 80 i.e./ml hialuronidaze govejega izvora v mediju HTF, pufranem s pufrom HEPES, z dodatkom 5,0 mg/ml (ali 0,5 %) humanega serumskega albumina (HSA) terapevtske kakovosti\*. Dodan je tudi antibiotik gentamicinijev sulfat (10 µg/ml).

### SESTAVA:

<u>Encim</u>	<u>Beljakovinski vir</u>
Hialuronidaza	Humani serumski albumin
<u>Pufer</u>	<u>Indikator vrednosti pH</u>
HEPES	Fenol rdeče
<u>Soli in ioni</u>	<u>Energijski substrat</u>
Natrijev klorid	Natrijev piruvat
Kalijev klorid	Glukoza
Magnezijev sulfat	Natrijev laktat
Kalijev fosfat	<u>Voda</u>
Kalcijev klorid	Kakovost, ki ustreza vodi za injicije
<u>Antibiotik</u>	
Gentamicinijev sulfat	

### ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

Raztopina Hyaluronidase Solution je membransko filtrirana in aseptično obdelana skladno z validiranimi proizvodnimi postopki za zagotavljanje stopnje sterilnosti (SAL) 10<sup>-3</sup>.

Vsaka serija izdelka Hyaluronidase Solution je testirana glede:

- prisotnosti endotoksinov z reagentom LAL (Limulus Amebocyte Lysate),
  - biokompatibilnosti s testom z mišjimi embrijem (enoceličnimi),
  - encimske aktivnosti s trenutnim testom USP, sterilnosti s trenutnim testom USP za sterilnost <71>.
- Vsi rezultati so navedeni na analiznem certifikatu za vsako serijo, ki je na voljo na zahtevo.

### PUFRSKI SISTEM

Hyaluronidase Solution uporablja pufrski sistem, sestavljen iz kombinacije 21 mM pufru HEPES (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonska kislina) in 4 mM natrijevega bikarbonata. Ta pufrski sistem zagotavlja vzdrževanje optimalne vrednosti pH v fiziološkem območju (od 7,2 do 7,4) in ne zahteva uporabe CO<sub>2</sub>-inkubatorja.

### NAVODILA ZA UPORABO

Pred uporabo raztopino Hyaluronidase Solution uravnajte s temperaturo 37 °C.

(OPOMBA: Če izdelek Hyaluronidase Solution segrejete v CO<sub>2</sub>-inkubatorju, mora pokrovček biti dobro zaprt, da se pH ne zniža na 7,0 ali manj.)

Vsebinske vialne prenesite v ustrezno posodo za kulture in potopite oocite v raztopino Hyaluronidase Solution za največ 30 sekund, medtem ko z neprekinjenim pipetiranjem odstranite okoliške kumulirane celice.

Takoj odstranite oocite, vendar z minimalnim volumnom raztopine (tako da ostane čim več kumuliranih celic), in jih prenesite v medij za spiranje (Modified HTF + 5 mg/ml HSA). Aspirirajte oocite s pipeto, da odstranite preostale kumulirane celice in celice korone.

Denudirane oocite sperite še dvakrat, da bodo popolnoma denudirane.

Oocite prenesite v Complete HTF (kat. št. 9922), Complete ECM (kat. št. 90140 in 90142), Complete P-1 (kat. št. 9926 ali 9910), HTF (kat. št. 90125) z dodatkom beljakovin, P-1 (kat. št. 99242) z dodatkom beljakovin ali Early Cleavage Medium (kat. št. 90138) z dodatkom beljakovin in izberite, kateri oociti bodo uporabljeni za postopke ICSI (ali druge postopke). Denudirane oocite je treba gojiti najmanj 1 uro pred začetkom postopkov ICSI.

Dodatne podrobnosti o uporabi teh izdelkov določajo notranji laboratorijski postopki in protokoli vsakega laboratorija, ki so bili posebej razviti in optimizirani za zadevni medicinski program.

### NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN STABILNOST

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

Ne izpostavljajte jih temperaturam nad 39 °C.

Če se raztopina Hyaluronidase Solution shranjuje po navodilih, je stabilna do datuma izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki steklenice.

### PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILO

Ta pripomoček sme uporabljati samo osebe, ki je usposobljeno za postopke asistiranega razmnoževanja. Ti postopki vključujejo predvideno uporabo, za katero je ta pripomoček zasnovan.

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 vialne raztopine, v kateri opazite poškodbe, delce ali motnost ali če raztopina ni rdečkasto oranžne barve. Izdelek zavrzite skladno z veljavnimi predpisi.

Za preprečitev kontaminacije morate z izdelkom ravnati z aseptičnimi tehnikami in zavreči morebitni odvečni medij, ki po končanem postopku ostane v steklenici ali viali.

Oocitov ne izpostavljajte raztopini Hyaluronidase Solution za dlje kot 30 sekund.

Znane značilnosti in tehnični dejavniki, ki bi pri ponovni uporabi izdelka lahko pomenili tveganje, niso ugotovljeni, zato se izdelek ne sme ponovno uporabiti po prvotni uporabi vsebnika.

**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 neznani 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 izdelkov za reproduktivne postopke proizvajalca FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. pri bolniku zapišeta ime in serijska številka izdelka, da se ohrani povezava med bolnikom in serijo izdelka.

**ZDA:** Hyaluronidase Solution 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 imunosti 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 opravljen tudi presejanje za CJB.

Hyaluronidase Solution vsebuje hialuronidazo, pridobljeno iz govejih testisov, ki trenutno ni opredeljena kot material z visokim tveganjem v zvezi s prenosljivimi spongiformnimi encefalopatijami (TSE).

### KONTRAINDIKACIJE

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