

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

**INDICATION FOR USE**

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

**DEVICE DESCRIPTION**

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

**COMPOSITION:**

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

**QUALITY ASSURANCE**

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

Each lot of MHM-C is tested for:

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

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

**BUFFER SYSTEM**

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

**PROTEIN SUPPLEMENTATION**

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

**DIRECTIONS FOR USE**

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

**Sperm Washing:**

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

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

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

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

**SPECIAL PROCESSING CONSIDERATIONS Processing the highly viscous semen sample:**

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

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

**Oocyte Retrieval (not for flushing ovarian follicles):**

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

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

**Embryo Transfer:**

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

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

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

**STORAGE INSTRUCTIONS AND STABILITY**

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

**PRECAUTIONS AND WARNINGS**

This device is intended to be used by staff trained in assisted reproductive procedures. These procedures include the intended application for which this device is intended. This device is not for use in ovarian follicles flushing procedure. This medium is not for use in oocyte flushing procedures.

The user facility of this device is responsible for maintaining traceability of the product and must comply with national regulations regarding traceability, where applicable.

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

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) should be tightly capped when used in a CO<sub>2</sub> incubator to avoid pH levels of 7.0 or less.

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

Not for injection use.

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

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

**CONTRAINDICATION**

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



IrvineScientific

**Multipurpose Handling Medium-Complete (MHM-C)**

with Gentamicin and HSA

Catalog No. 90166

100 mL, 500 mL, 12 x 12 mL

For assisted reproductive procedures.

Für assistierte Reproduktionsverfahren.

Per tecniche di riproduzione assistita.

Para utilización en técnicas de reproducción asistida.

Pour les techniques de procréation médicalement assistée.

Para técnicas de reprodução assistida.

Για διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Pro postupy asistované reprodukce.

Til assisteret reproduktionsbehandling.

Avusteisiin lisaäntymismenetelmiin.

Ar paligidzekjiem veicamām reproduktīvām procedūram.

Voor geassisteerde voortplantingsprocedures.

Do procedur wspomaganeogo rozrodo.

Penru proceduri de reproducere asistată.

För procedurer för assisterad befruktning.

Abistatud viljastamisprotseduurideks.

Asszisztált reprodukciós eljárásokhoz.

Skirta pagalbinio apvaisinimo procedūroms.

Yardımcı üreme işlemleri içindir.

Na postupy asistovanej reprodukcie.

За процедури за асистирана репродукция.

Za postupke potpomognute oplodnje.

Ghal proceduri ta' riproduszzjoni assistita.

Za postopke asistirane reprodukcije.

**Glossary of Symbols\*:**

Catalog Number

Lot Number

Sterilized using aseptic processing techniques (filtration)

Expiration: Year - Month - Day

Caution, consult accompanying documents

Consult instructions for use

Storage Temperature 2-8°C

Do not resterilize

Do not use if package is damaged

Manufacturer:

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

CE Mark

Emurgo Europe - Westervoortseidijk 60 6827 AT Arnhem The Netherlands

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

**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

© 2023 FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. All rights reserved. The FUJIFILM Irvine Scientific logo, Multipurpose Handling Medium and MHM are registered trademarks of FUJIFILM Irvine Scientific, Inc. in various jurisdictions.

PN 40963 Rev.09

Effective Date: 31-JUL-2023





## PORTUGUÊS

**ADVERTÊNCIA (UE):** Exclusivamente para uso profissional.

### INDICAÇÃO DE UTILIZAÇÃO

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

### DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

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

### COMPOSIÇÃO:

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

### GARANTIA DE QUALIDADE

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

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

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

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

### SISTEMA TAMPÃO

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

### SUPLEMENTO PROTEICO

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

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

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

#### Lavagem de esperma:

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

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

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

### CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS SOBRE O PROCESSAMENTO

#### Processamento de amostra de sémén de viscosidade elevada:

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

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

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

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

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

#### Transferência embrionária:

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

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

### INSTRUÇÕES DE CONSERVAÇÃO E ESTABILIDADE

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

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

Duração após abertura do frasco:

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

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

### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

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

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

O Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) deve estar bem tapado quando for utilizado numa incubadora de CO<sub>2</sub> para evitar níveis de pH iguais ou inferiores a 7,0.

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

Não se destina a ser injetado.

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

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

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

### CONTRAINDICAÇÕES

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



## DANSK

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

### INDIKATIONER FOR ANVENDELSE

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

### BESKRIVELSE AF PRODUKTET

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

### SAMMENSÆTNING:

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

### KVALITETSSIKRING

MHM-C er et håndteringsmedium, der er membranfiltreret og aseptisk fremstillet iht. procedurer, som er blevet valideret og opfylder et sterilitetssikringsniveau (SAL) på 10<sup>-3</sup>.

Hvert MHM-C-parti er testet for:

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

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

### BUFFERSYSTEM

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

### PROTEINTILFØRSEL

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

### BRUGSANVISNING

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

#### Oprensning af sæd:

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

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

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

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

### OVERVEJELSER VEDRØRENDE SPECIALBEHANDLING

#### Behandling af sædprøven med høj viskositet:

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

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

#### Udtagning af oocytter (ikke til skyning af ægfollikler):

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

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

#### Embryotransferering:

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

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

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

### ANVISNINGER FOR OPBEVARING OG STABILITET

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

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

Holdbarhed efter flaskens åbning:

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

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

### FORHOLDSREGLER OG ADVARSLER

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

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

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

Låget på Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) skal sidde tæt til, hvis det skal bruges i en CO<sub>2</sub>-inkubator, for at undgå pH-værdier på 7,0 eller derunder.

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

Ikke til injektion.

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

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

### KONTRAINDIKATION

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



## NEDERLANDS

**WAARSCHUWING (EU):** Alleen voor professioneel gebruik.

### INDICATIE VOOR GEBRUIK

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

### BESCHRIJVING VAN HET HULPMIDDEL

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

### SAMENSTELLING:

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

### KWALITEITSBORGING

MHM-C is een hanteringsmedium dat membraan gefilterd en op aseptische wijze verwerkt is volgens productieprocedures die zijn gevalideerd voor een Sterility Assurance Level (SAL) van 10<sup>-3</sup>.

Elke partij MHM-C is getest op:

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

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

### BUFFERSYSTEEM

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

### TOEVOEGING VAN EIWITTEN

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

### GEBRUIKSAANWIJZING

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

#### Spermawassen:

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

- Breng het medium op kamertemperatuur of 37 °C.
- Laat het sperma gedurende 20 tot 30 minuten bij kamertemperatuur vloeibaar worden.

- Breng het vloeibaar geworden sperma op aseptische wijze over naar een steriel, conisch 10ml-centrifugeerbuisje en voeg 2 tot 3 volumes van op kamertemperatuur gebracht MHM-C toe (zo moet u bijvoorbeeld 4 tot 6 ml medium toevoegen aan een spermamonster van 2 ml). Als het volume van het sperma-mediummengsel meer dan 5 ml is, verdeelt u het mengsel over twee steriele conische centrifugeerbuisjes. Door het volume per buisje te beperken tot 4-6 ml, wordt het winnen van sperma geoptimaliseerd. Bij monsters met hoge viscositeit kan voor een volledige spermawinning verdere bewerking nodig zijn. (Zie het gedeelte 'Speciale bewerkingsoverwegingen'.)
- Centrifugeer de buisjes bij omgevingstemperatuur gedurende 10 minuten met een g-kracht van 200-300 × g.
- Aspireer met een steriele pipet het supernatant boven de 'spermapellet' en voer het af. Resuspendeer het sperma vervolgens door zachtjes met de wijvinger tegen de buitenkant van het buisje te tikken. (NB: Gebruik voor deze stap geen vortexmenger.) Resuspendeer het sperma in 1 tot 2 ml vers medium, doe de dop er weer op en meng voorzichtig door middel van inversie. Monsters die voor de eerste centrifugeerstep worden gefractioneerd, moeten nu weer in één buisje worden gecombineerd.
- Centrifugeer opnieuw zoals beschreven in stap 4.
- Verwijder met een steriele pipet het supernatant en voer het af. Resuspendeer vervolgens de spermapellet voorzichtig door handmatig te schudden. Voeg vers medium toe tot een totaal volume van 0,5 ml. Het sperma is klaar voor geassisteerde voortplantingsprocedures. (NB: Het totale volume van de niet-zwangere uterus is 15-56 ml).

### SPECIALE BEWERKINGSOVERWEGINGEN

#### Bewerking van zeer viskeuze spermamonsters:

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

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

#### Ophalen van oöcyten (niet voor spoelen van ovariumfollikels):

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

- Breng MHM-C op kamertemperatuur of 37 °C.
- De verzamelde follikelaspiraten moeten worden overgebracht naar een lege, steriele petrischaal.
- Identificeer de oöcyten en verwijder ze uit het follikelvocht en mogelijke bloedbesmetting met steriele pipetten die zijn voorgespoeld met MHM-C.
- Spoel de oöcyten in een voorverwamd MHM-C.
- Plaats de oöcyten in een geëquilibrerd kweekmedium voor verdere verwerking.

### Embryotransfer:

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

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

### BEWAARINSTRUCTIES EN STABILITEIT

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

Levensduur na openen van de fles:

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

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

### VOORZORGSMAATREGELEN EN WAARSCHUWINGEN

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

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

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

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) moet goed met een dop worden afgesloten als het in een CO<sub>2</sub>-incubator wordt geplaatst, om een pH-waarde van 7,0 of lager te voorkomen.

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

Niet voor injectie bestemd.

EU: Tot de standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties door gebruik van geneesmiddelen die bereid zijn uit menselijk bloed of plasma behoren de selectie van donors, de screening van individuele donaties en plasmapoels op specifieke infectiemarkers en de toepassing van effectieve fabricagestappen voor de inactivatie/verwijdering van virussen. Desondanks kan bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma de kans op overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en

andere pathogenen. Er zijn geen gevallen gemeld van bezweten virusoverdracht met albumine die bereid is naar Europese Farmacopie-specificaties volgens vastgelegde processen. U wordt dringend aangeraden om telkens als MHM-C aan een patiënt wordt toegediend de naam en het partijnummer van het product te noteren, zodat er een link blijft bestaan tussen de patiënt en de productiepartij.

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

### CONTRA-INDICATIE

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





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

## INDIKATIONER

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

## PRODUKTBESKRIVNING

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

## SAMMANSÄTTNING:

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

## KVALITETSSÄKRING

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

Varje lot MHM-C testas med avseende på:

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

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

## BUFFERTSYSTEM

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

## PROTEINTILLSATS

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

## BRUKSANVISNING

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

### Tvätt av spermier:

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

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

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

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

## SÄRSKILDA ÖVERVÄGANDEN AVSEENDE BEARBETNING

### Bearbetning av kraftigt visköst spermprov:

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

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

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

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

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

### Embryoåterföring:

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

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

## FÖRVARINGSANVISNINGAR OCH HÅLLBARHET

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

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

Hållbarhet efter att flaskan har öppnats:

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

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

## FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER OCH VARNINGAR

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

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

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

Multipurpose Handling Medium - Complete (MHM-C) ska vara ordentligt förslutet vid användning i en CO<sub>2</sub>-inkubator så att pH-värden på 7,0 eller lägre undviks.

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

Ej avsett för injektion.

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

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

infektiösa. Hantera allt material av humant ursprung som om det vore smittförande, med användning av universella försiktighetsåtgärder. Givarna av kallmaterialet har också screenats för Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD).

## KONTRAIKATIONER

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



## LITUVIŲ K.

**ES PERSPĖJIMAS.** Skirta naudoti tik specialistams.

### NAUDOJIMO INDIKACIJA

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

### PRIETAISO APRĄŠYMAS

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

### SUDĖTIS

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

### KOKYBĖS UŽTIKRINIMAS

MHH-C – tai manipuliacinė mitybos terpė, kuri yra filtruota naudojant membralinį filtrą ir aseptiškai paruošta taikant gamybos metodus, patvirtintus 10<sup>-3</sup> sterilumo užtikrinimo lygiui (SAL) atlikti.

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

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

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

### BUFERINĖ SISTEMA

MHH-C terpsė buferinę sistemą sudaro HEPES (N-2-hidroksietilpiperazin-N'-2-etansulfonrūgštis), MOPS (3 morfolinoipran-1-sulfonrūgštis) ir natrio hidrokarbonato junginys. Ši buferinė sistema padeda palaikyti optimalias fiziologinio lygio pH ribas (7,2–7,4) nenaudojant CO<sub>2</sub> inkubatoriaus.

### PAPILDYMAS BALTYMINIAIS PRIEDAIS

MHH-C sudėtyje yra 5 mg/ml HSA. Prieš naudojant papildyti baltymais priedais nereikia.

### NAUDOJIMO NURODYMAI

Toliau nurodyta bendrą darbo eiga taikant pagal MHH-C naudojimo indikacijas.

### Spermatozoidų išplovimas

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

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

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

### SPECIALIAUS APDOROJIMO SĄLYGOS

#### Didelės klampos spermos mėginių apdorojimas:

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

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

#### Kiaušialąsčių paėmimas (netaikant kiaušidžių folikulams plauti)

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

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

4. Plaukite kiaušialąstes pašildytoje MHH-C terpjė.

5. Perkelkite kiaušialąstes į pusiausvintą mitybinę terpę toliau apdoroti.

### Embrionų perkėlimas

Embrionų perkėlimas iš mitybinės terpsės 3 dieną arba 5 dieną:

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

### LAIKYMO SĄLYGOS IR STABILUMAS

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

Negalima užšaldyti ar laikyti aukštesnėje nei 39 °C temperatūroje.

Trukmė po buteliuko atidarymo:

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

### ATSARGUMO PRIEMONĖS IR ĮSPĖJIMAI

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

Šią priemonę naudojanti įstaiga yra atsakinga už produkto atsekamumo duomenų kaupimą ir privalo laikytis savo šalies norminių atsekamumo užtikrinimo reikalavimų, jei taikoma.

Negalima naudoti jokio terpsės buteliuko, jei matyti kietųjų dalelių ar skystis atrodo drumstas.

Laikant CO<sub>2</sub> inkubatoriuje, „Multipurpose Handling Medium - Complete“ – visos sudėties terpė (MHH-C) reikia sandariai uždenkti, kad šarmingumas nesumažėtų iki pH 7,0 ar žemesnio lygio.

Siekiant išvengti užteršimo, reikia naudoti laikintais metodinių aseptikos reikalavimų, o atlikus procedūrą – išmesti visus atikusios, iš butelio išsiurbtos terpsės likučius.

Neskirta injekcijoms.

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

**JAV.** MHH-C terpsės sudėtyje yra žmogaus serumo albumino (ZSA). 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 imunodeficitu 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 visuotinius atsargumo priemones. Taip pat buvo iširta, ar produktams gaminti naudotos medžiagos donorai nėra užsikrėtę Kroicfeldo-Jakobs (CJD) liga.

### KONTRAINDIKACIJOS

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



## БЪЛГАРСКИ

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

### ПОКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

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

### ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО

МНМ-С е двойно буфериран разтвор (HEPES и MOPS). МНМ съдържа човешки серумен албумин (HSA) за окончателна обща концентрация на протеин 5 mg/ml и антибиотик гентамицин сулфат (9.5 µg/ml).

### СЪСТАВ:

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

### КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО

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

Всяка партида МНМ-С е тествана за:

- ендотоксин чрез лимулус амебоцит лизат (LAL) методология (≤1.00 EU/ml),
- биосъвместимост чрез анализ с миши ембрион (MEA) (една клетка при ≥80% разширен бластоцит 96 часа),
- стерилност чрез актуалния тест за стерилност по USP (Фармакопейата на САЩ) <71>,
- анализ за преживяемост на човешка сперма (HSSA) (≥70% подвижност при 24 часа).

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

### БУФЕРНА СИСТЕМА

МНМ-С използва буферна система, съставена от комбинация от HEPES (N-2-хидроксоетилпиперазин-N-2-етансулфонова киселина), MOPS (3 морфолинпропан-1-сулфонова киселина) и натриев бикарбонат. Тази буферна система осигурява поддържане на pH ниво във физиологичния диапазон (7.2 до 7.4) и не изисква използване на CO<sub>2</sub> инкубатор.

### СУПЛЕМЕНТИРАНЕ С ПРОТЕИН

МНМ-С съдържа 5 mg/ml HSA. Не е необходимо допълнително добавяне на протеин преди употреба.

### УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

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

### Промиване на сперма:

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

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

### СЪОБРАЖЕНИЯ ЗА СПЕЦИАЛНА ОБРАБОТКА

#### Обработване на проба от семенна течност с голям вискозитет:

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

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

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

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

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

МНМ-С може да бъде суплементирана с тестван за качество хепарин от фармацевтичен клас (2.5 – 10 единици/ml), за да се намали образуването на съсиреци във фоликулните аспирати, съдържащи кръв.

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

### Трансфер на ембрион:

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

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

### ИНСТРУКЦИИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ

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

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

Годност след отваряне на бутилката:

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

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

### ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

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

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

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

Multipurpose Handling Medium – Complete (МНМ-С) трябва да бъде плътно затворена, когато се използва в CO<sub>2</sub> инкубатор, за да се избегне pH ниво 7,0 или по-ниско.

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

Не е предназначена за инжекционна употреба.

**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 прилага 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 фармакопейка чрез установени процеси. Настоятелно се препоръчва всеки път, когато МНМ-С се прилага върху пациент, името и партидният номер на продукта да се записват, за да се поддържа връзка между пациента и партидата на продукта.

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

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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



## SLOVENŠČINA

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

### INDIKACIJE ZA UPORABO

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

### OPIS PRIPOMOČKA

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

### SESTAVA:

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

### ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

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

Vsaka serija medija MHM-C je testirana glede:

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

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

### PUFRSKI SISTEM

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

### DODAJANJE BELJAKOVIN

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

### NAVODILA ZA UPORABO

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

#### Spiranje semenčic:

Splošni postopek spiranja semenčic iz okoliške semenske tekočine vključuje:

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

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

4. Epruvete 10 minut centrifugirajte pri sobni temperaturi, pri čemer uporabite silo 200–300 × g.
5. Z aspiracijo s sterilno pipeto odstranite supernatant nad »usedlino sperme« in ga zavrzite. Spermο morate nato ponovno suspendirati tako, da s kazalcem nežno frcate po zunanji strani epruvete. (Opomba: Za ta korak ne uporabite vrtničnega mešalnika.) Ponovno suspendirajte spermo v 1 do 2 ml svežega medija, zaprite pokrovček in previdno premešajte z obračanjem. Vzorce, ki so bili frakcionirani za prvi korak centrifugiranja, je treba zdaj združiti v eno epruveto.
6. Ponovno centrifugirajte kot v 4. koraku.
7. S sterilno pipeto odstranite in zavrzite supernatant, nato pa z ročnim stresanjem nežno ponovno suspendirajte usedlino sperme. Dodajte toliko svežega medija, da dobite končni volumen 0,5 ml. Sperma je tako pripravljena za postopke asistiranе reprodukcije. (Opomba: Celotni volumen negravidne maternice je 15–56 ml.)

### POSEBNE OKOLIŠČINE, KI JIH JE TREBA UPOŠTEVATI PRI OBDELAVI

#### Obdelava zelo viskoznega vzorca sperme:

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

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

#### Obnovev oocitov (ne za spiranje jajčnih foliklov):

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

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

### Prenos embrijev:

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

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

### NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN STABILNOST

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

Ne zamrzujte in ne izpostavljajte temperaturam nad 39 °C.

Uporabnost po odprtju steklenice:

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

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

### PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILA

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

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

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

Če medij Multipurpose Handling Medium – Complete (MHM-C) uporabljate v CO<sub>2</sub>-inkubatorju, mora pokrovček biti dobro zaprt, da se pH ne zniža na 7,0 ali manj.

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

Izdelek ni namenjen za injiciranje.

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

ZDA: MHM-C vsebuje humani serumski albumin (HSA). Izhodni material človeškega izvora, ki se uporablja pri proizvodnji tega izdelka, je bil testiran z uporabo kompleto, potrjenih s strani FDA; testi so pokazali, da ni reaktivnih na protitelesa proti hepatitisu C (HCV) in na protitelesa proti virusu humane imunskе pomanjkljivosti (HIV).

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

### KONTRAINDIKACIJE

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