



## (EN) Instructions for the Use of global®

(Catalogue Numbers: LGGG-020, LGGG-050, LGGG-100, LGGG-250)

### Precautions and Warnings

1. **Caution:** Federal Law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician (or properly licensed practitioner).
2. **Caution:** The user should read and understand the Instructions for Use, Precautions and Warnings, and be trained in the correct procedure before using global® for human embryo culture or transfer.
3. Not to be used for injection.
4. Do not use the product if:
  - the product packaging appears damaged or if the seal is broken
  - the expiry date has been exceeded
  - the product becomes discolored, cloudy, or shows evidence of particulate matter
5. global® contains the antibiotic gentamicin sulfate. Appropriate precautions should be taken to ensure that the patient is not sensitized to this antibiotic.
6. To avoid problems with contamination, practice aseptic techniques.
7. Discard unused medium within 7 days of opening. Do not use after expiry date.

### General Information

#### Indications for Use

Culture of human embryos from zygote to blastocyst, embryo transfer.

#### Storage and Shelf Life

Store at 2-8°C and protected from light. Ten (10) weeks from the date of manufacture.

#### Composition

A bicarbonate-buffered medium replete with glucose, lactate, pyruvate and all 20 amino acids is optimal to support the growth and development of human embryos in vitro.

Sodium Chloride	Sodium Pyruvate	L-Arginine	L-Threonine	Potassium Chloride
L-Alanine	L-Cystine	L-Tryptophan	Calcium Chloride	L-Asparagine
L-Histidine	L-Tyrosine	Potassium Phosphate	L-Aspartic Acid	L-Isoleucine
L-Valine	Magnesium Sulfate	L-Glutamic Acid	L-Leucine	Glycyl-L-Glutamine
Sodium Bicarbonate	Glycine	L-Lysine	EDTA	Glucose
L-Proline	L-Methionine	Phenol Red	Sodium Lactate	L-Serine
L-Phenylalanine	Gentamicin Sulfate* (10 µg/ml)			

\*from therapeutic-grade source material

### Quality Control Specifications

#### Media

- pH (with 5% CO<sub>2</sub> equilibration)
- Osmolality – (mOsm)
- LAL Endotoxin
- Sterility Test, membrane filtration
- 1-cell Mouse Embryo Assay (% blastocysts at 96 h of culture)

#### Specification

- 7.2-7.4
- 260-270
- ≤ 0.5 EU/ml
- Negative
- ≥ 80%



**Special Note on the CO<sub>2</sub> Concentration in the Incubator:** In most cases, a 5-7% concentration of CO<sub>2</sub> in the incubator will produce a pH of 7.2 to 7.4 in global<sup>®</sup>. However, the exact concentration of CO<sub>2</sub> required to produce the optimum pH of approximately 7.30 (7.27-7.33) depends on several factors, including the physical characteristics of incubator and the altitude. Consequently, we strongly recommend that each laboratory determine and use the concentration of CO<sub>2</sub> that is required to produce a pH of 7.30 in global<sup>®</sup>.

## Instructions for Use

The procedures described below have been found to be effective for the preparation of global<sup>®</sup> for culture of human embryos from zygote to blastocyst, and embryo transfer.

After each time the original bottle is opened recap the bottle tightly and store at 2-8°C, protected from light.












Twenty-four (24) hours prior to the use of global<sup>®</sup> for embryo culture, supplement the medium with 10% (v/v) mg/ml Human Serum Albumin, authorized for EU distribution. To 9.0 ml of global<sup>®</sup> medium, add 1.0 ml of Human Serum Albumin.

- Using a sterile pipette or tip, dispense 25-100 µl droplets or in larger volumes (0.5-1.0 ml) of global<sup>®</sup> supplemented with protein. Cover droplets with appropriate oil.
- Before introducing the embryos, place the culture dishes in the incubator for a minimum of 8 hours to ensure CO<sub>2</sub> and temperature equilibration. Label each dish with patient information.
- On Day 1, place the zygotes into the equilibrated global<sup>®</sup>. Culture the embryos for 48 h (Day 3, 4-8 cell stage).
- For further culture to the blastocyst stage:
  - transfer the cleavage-stage embryos to fresh medium under fresh oil and return to the incubator
  - maintain the embryos in the same medium (See Reed *et al.*, 2009; 2010). Note that such interrupted culture requires special attention to air quality.
- For transfer on Day 3 (cleavage stage) or Day 5/6 (blastocyst stage) follow general laboratory practice, and transfer to the uterus in 20-30 µl of equilibrated global<sup>®</sup> supplemented with protein.

## References

- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ and Caperton CL, *Fertil Steril* **92**, 1783-6, 2009
- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ and Caperton CL, *J. Clin. Embryol.* **13**, 33-41, 2010)

## Symbols

					
Sterilize by Filter Sterilization	By Prescription Only	Catalogue Number	Batch Code	Consult Instructions	Manufacturer
					
Keep Out of Light	Upper/Lower Temperature Limits	Address of European Community Representative	Use By	European Conformance (notified body)	

## Précautions et Avertissements

- Attention** : d'après la législation fédérale des États-Unis, ce produit ne peut être vendu que par ou sur prescription d'un médecin (ou un autre praticien agréé).



2. **Attention** : avant d'utiliser le milieu global<sup>®</sup> pour la culture ou le transfert d'embryons humains, l'utilisateur doit lire et comprendre les instructions d'utilisation, les précautions et les avertissements, et doit être formé sur la procédure correcte à suivre.
3. Ne pas injecter.
4. Ne pas utiliser le produit dans les cas suivants :
  - l'emballage du produit semble endommagé ou le sceau de sécurité a été rompu
  - la date d'expiration est dépassée
  - le produit se décolore, devient trouble ou présente des particules en suspension
5. Le milieu global<sup>®</sup> contient du sulfate de gentamicine (antibiotique). Il convient de prendre les précautions nécessaires afin de s'assurer que le patient ne présente pas d'allergie à cet antibiotique.
6. Pour éviter tout problème de contamination, utiliser des techniques aseptiques.
7. Jeter le milieu inutilisé dans les 7 jours suivant l'ouverture. Ne pas utiliser après la date d'expiration.

## Informations générales

### Indications d'utilisation

Ce produit est utilisé pour la culture d'embryons humains du stade de zygote jusqu'au stade de blastocyste et pour le transfert embryonnaire.

### Stockage et conservation

Conserver à une température comprise entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. À utiliser dans les dix (10) semaines à compter de la date de fabrication.

### Composition

Ce milieu tamponné au bicarbonate et rempli de glucose, de lactate, de pyruvate et des 20 acides aminés est optimal pour permettre la croissance et le développement d'embryons humains in vitro.

Chlorure de Sodium	Pyruvate de sodium	L-Arginine	L-Thréonine	Chlorure de potassium
L-Alanine	L-Cystéine	L-Tryptophane	Chlorure de calcium	L-Asparagine
L-Histidine	Tyrosine	Phosphate de potassium	L-Acide Aspartique	L-Isoleucine
L-Valine	Sulfate de magnésium	L-Acide Glutamique	L-Leucine	Glycyle-L-Glutamine
Bicarbonate de sodium	Glycine	L-Lysine	EDTA	Glucose
L-Proline	Méthionine	Rouge de phénol	Lactate de sodium	L-Sérine
L-Phénylalanine	Sulfate de gentamicine* (10 µg/ml)			

\*à partir de matière brute à usage thérapeutique

## Contrôle de la qualité

### Test

pH (avec équilibrage de 5 % en CO<sub>2</sub>)

Osmolalité – (mOsm)

Test LAL - Endotoxines

Test de stérilité, filtration sur membrane

Test sur embryon de souris (% de blastocystes après 96 heures de culture)

### Spécification

7,2-7,4

260-270

≤ 0,5 UE/ml

Négatif

≥ 80 %

**Remarque particulière sur la concentration de CO<sub>2</sub> dans l'incubateur** : Dans la plupart des cas, une concentration de CO<sub>2</sub> entre 5 et 7 % dans l'incubateur produira un pH de 7,2 à 7,4 dans le milieu global<sup>®</sup>. Toutefois, la concentration exacte de CO<sub>2</sub>



nécessaire pour produire le pH optimal égal à environ 7,30 (7,27-7,33) dépend de plusieurs facteurs, notamment les caractéristiques physiques de l'incubateur et l'altitude. Par conséquent, nous recommandons vivement à chaque laboratoire de déterminer et d'utiliser la concentration de CO<sub>2</sub> nécessaire pour produire un pH de 7,30 dans le milieu global<sup>®</sup>.

## Mode d'utilisation

Les procédures décrites ci-dessous se sont avérées efficaces pour la préparation du milieu global<sup>®</sup> pour la culture d'embryons humains du stade de zygote au stade de blastocyste et pour le transfert embryonnaire.

Après chaque ouverture du flacon d'origine, le fermer hermétiquement et le conserver entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière.











Vingt-quatre (24) heures avant l'utilisation du milieu global<sup>®</sup> pour la culture embryonnaire, y ajouter 10% (v/v) mg/ml de sérum-albumine humaine (SAH) dont la distribution est autorisée en Europe. Sur 9.0 ml de milieu global<sup>®</sup>, ajoutez 1.0 ml de sérum-albumine humaine.

1. À l'aide d'une pipette ou d'un embout stérile, placer des gouttelettes de 25 à 100 µl ou en plus grandes quantités (0,5 à 1,0 ml) de milieu global<sup>®</sup> supplémenté en protéine. Couvrir les gouttelettes avec l'huile adéquate.
2. Avant d'inséminer les embryons, placer les boîtes de culture dans l'incubateur pendant au minimum 8 heures pour garantir un équilibrage en CO<sub>2</sub> et en température. Étiqueter chaque boîte de culture avec les informations patient.
3. Le jour 1, placer les zygotes dans le milieu global<sup>®</sup> équilibré. Mettre en culture les embryons pendant 48 h (jour 3, stade 4 à 8 cellules).
4. Pour prolonger la culture jusqu'au stade blastocyste :
  - soit a) transférer les embryons au stade de la segmentation dans un nouveau milieu couvert d'une nouvelle huile et replacer dans l'incubateur.
  - soit b) maintenir les embryons dans le même milieu (Voir Reed *et al.*, 2009; 2010). Noter qu'une culture interrompue exige une attention particulière quant à la qualité de l'air.
5. Pour le transfert le jour 3 (stade de la segmentation) ou le jour 5/6 (stade blastocyste), suivre les pratiques de laboratoire générales et procéder à l'insémination intra-utérine des embryons dans 20-30 µl de milieu global<sup>®</sup> équilibré et supplémenté en protéine.

## Références

- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ et Caperton CL, *Fertil Steril* **92**, 1783-6, 2009
- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ et Caperton CL, *J. Clin. Embryol.* **13**, 33-41, 2010)

## Symboles

	<b>RX Only</b>				
Stérilisation par technique aseptique	Sur prescription uniquement	Référence	Code de lot	Consulter les instructions d'utilisation	Fabricant
					
Tenir à l'abri de la lumière du soleil	Limites de température	Représentant agréé dans la Communauté européenne	Date limite d'utilisation	Conformité européenne (organisme notifié)	



## Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

1. **Achtung:** Nach US-Bundesrecht darf dieses Produkt nur von einem Arzt (oder einem ordnungsgemäß zugelassenen praktischen Arzt) oder in dessen Auftrag verkauft werden.
2. **Achtung:** Bevor der Benutzer global<sup>®</sup> für die Kultur und den Transfer menschlicher Embryonen verwendet, sollte er die Gebrauchsanweisung, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise lesen und verstehen, und in die korrekte Verfahrensweise eingewiesen werden.
3. Nicht für Injektionen verwenden.
4. Das Produkt nicht verwenden, wenn:
  - die Produktverpackung oder das Siegel beschädigt ist
  - das Verfallsdatum überschritten ist
  - das Produkt sich verfärbt, trüb wird oder sichtbare Partikel aufweist
5. global<sup>®</sup> enthält das Antibiotikum Gentamicinsulfat. Es sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, um sicherzustellen, dass die Patientin nicht gegen dieses Antibiotikum sensibilisiert ist.
6. Um Probleme mit Verunreinigung zu vermeiden, sterile Arbeitstechniken anwenden.
7. Nicht verwendete Medien innerhalb von 7 Tagen nach dem Öffnen entsorgen. Nicht nach dem Verfallsdatum verwenden.

## Allgemeine Informationen

### Anwendungsbereich

Kultur menschlicher Embryonen von Zygote zu Blastozyste, Embryonentransfer.

### Lagerung und Haltbarkeit

Bei 2-8 °C und vor Licht geschützt lagern. Zehn (10) Wochen ab Herstellungsdatum.

### Zusammensetzung

Ein bikarbonatgepuffertes und mit Glukose, Laktat, Pyruvat und allen 20 Aminosäuren angereichertes Medium ist optimal, um das Wachstum und die Entwicklung menschlicher In-Vitro-Embryonen zu unterstützen.

Natriumchlorid	Natriumpyruvat	L-Arginin	L-Threonin	Kaliumchlorid
L-Alanin	L-Cystin	L-Tryptophan	Calciumchlorid	L-Asparagin
L-Histidin	L-Tyrosin	Kaliumphosphat	L-Asparaginsäure	L-Isoleucin
L-Valin	Magnesiumsulfat	L-Glutaminsäure	L-Leucin	Glycyl-L-Glutamin
Natriumhydrogencarbonat	Glycin	L-Lysin	EDTA	Glukose
L-Prolin	L-Methionin	Phenolrot	Natriumlactat	L-Serin
L-Phenylalanin	Gentamicinsulfat* (10 µg/ml)			

\*aus Ausgangsmaterial in therapeutischer Qualität

## Vorgaben zur Qualitätskontrolle

### Test

pH-Wert (mit 5%-CO<sub>2</sub>-Äquilibration)

Osmolalität – (mOsM)

Endotoxine lt. LAL-Test

Sterilitätstest, Membranfiltration

1-Zellen-Mausembryotest (% an Blastozysten nach 96 Std. Kultur)

### Vorgabe

7,2-7,4

260-270

≤ 0,5 EU/ml

Negativ

≥ 80 %

**Besonderer Hinweis zur CO<sub>2</sub>-Konzentration im Inkubator:** In den meisten Fällen bewirkt eine CO<sub>2</sub>-Konzentration von 5-7% im Inkubator einen pH-Wert von 7,2 bis 7,4 des Mediums global<sup>®</sup>. Jedoch hängt die genaue CO<sub>2</sub>-Konzentration, die nötig ist,



um den optimalen pH-Wert von ca. 7,30 (7,27-7,33) zu bewirken, von verschiedenen Faktoren ab; darunter auch von den physikalischen Eigenschaften des Inkubators und der Höhe über dem Meeresspiegel. Folglich empfehlen wir dringend, dass jedes Labor die CO<sub>2</sub>-Konzentration, die nötig ist, um einen pH-Wert von 7,30 des Mediums global<sup>®</sup> zu bewirken, bestimmt und verwendet.

## Gebrauchsanweisung

Die unten beschriebenen Verfahrensweisen haben sich als wirksam für die Vorbereitung von global<sup>®</sup> für die Kultur menschlicher Embryonen von Zygote zu Blastozyste und Embryonentransfer erwiesen.

Nach jedem Öffnen der Originalflasche den Deckel der Flasche wieder fest verschließen und bei 2-8 °C und vor Licht geschützt lagern.











Vierundzwanzig (24) Stunden vor der Verwendung von global<sup>®</sup> für Embryonenkultur dem Medium 10% (v/v) mg/ml Humanes Serumalbumin zusetzen (für den Vertrieb in der EU zugelassenes Humanes Serumalbumin). 1.0 ml Humanes Serumalbumin zusetzen an 9.0 ml global<sup>®</sup> medium.

1. Mit einer sterilen Pipette oder Spitze 25-100-µl-Tropfen oder größere Mengen (0,5-1,0 ml) mit Protein versetztes global<sup>®</sup> verteilen. Tropfen mit geeignetem Öl bedecken.
2. Vor dem Einführen der Embryonen die Kulturschalen mindestens 8 Stunden lang in den Inkubator geben, um eine CO<sub>2</sub>- und Temperaturäquibration zu gewährleisten. Jede Schale mit Patientinformationen beschriften.
3. An Tag 1 die Zygoten in das äquilibrierte global<sup>®</sup> geben. Die Embryonen 48 Std. lang kultivieren (Tag 3, 4-8-Zellenstadium).
4. Für weitere Kultur bis zum Blastozystenstadium:
  - entw. a) die Embryonen im Furchungsstadium in ein neues Medium unter frischem Öl übertragen und zurück in den Inkubator geben
  - oder b) die Embryonen in demselben Medium beibehalten (siehe Reed *et al.*, 2009; 2010). Zu beachten ist, dass eine solche unterbrochene Kultur eine besondere Aufmerksamkeit gegenüber der Luftqualität erfordert.
5. Für den Transfer an Tag 3 (Furchungsstadium) oder Tag 5/6 (Blastozystenstadium) der allgemeinen Laborpraxis folgen, und in 20-30 µl äquilibriertem, mit Protein versetztem global<sup>®</sup> in den Uterus übertragen.

## Verweise

- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ and Caperton CL, *Fertil Steril* **92**, 1783-6, 2009
- Reed ML, Hamic A, Thompson DJ and Caperton CL, *J. Clin. Embryol.* **13**, 33-41, 2010)

## Symbole

	<b>RX Only</b>				
Mit aseptischen Verarbeitungsmethoden sterilisiert	Nur auf Verschreibung	Katalognummer	Chargenbezeichnung	Gebrauchsanweisung beachten	Hersteller
					
Vor Sonnenlicht schützen	Temperaturbereich 2°C-8°C	Bevollmächtigter in der EG	Verwendbar bis	Konformität mit EU-Richtlinien (Benannte Stelle)	