

EC REP CopperSurgical Distribution B.V.
Celsiusweg 35, 5928 PR Venlo, The Netherlands
LifeGlobal Group, LLC, 393 Soundview Rd, Guilford, CT 06437 US
T: 1800-648-1151 Int: +45 469200
sales@coopersurgical.com Orders@origo.us

Instructions for the Use of **global® total®**

(Catalogue Numbers: LGGT-030, LGGT-060, LGGT-100)

PRECAUTIONS AND WARNINGS

- Caution: Federal Law (USA) restricts this device to sale by or on the order of a physician (or properly licensed practitioner).
- Caution: The user should read and understand the Instructions for Use, Precautions and Warnings, and be trained in the correct procedure before using **global® total®** for the culture of human embryos from zygote to blastocyst, embryo transfer.
- Not to be used for injection.
- Do not resealize.
- Do not use the product if:
 - the product packaging appears damaged or if the seal is broken
 - the expiry date has been exceeded
- This product contains human serum albumin, a derivative of human blood. The human serum albumin used in the preparation of this product has been heat-treated at 60°C for ten hours.
- Caution: Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens. There are no reports of virus transmissions with albumin manufactured to European Pharmacopoeia specifications or established processes. It is strongly recommended that every time that **global® total®** is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.
- To avoid problems with contamination, practice aseptic techniques.
- 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 & Shelf Life

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

Disposal Consideration

Treat or dispose of waste material in accordance with all local state/provincial, and national requirements. Dispose with laboratory waste.

Composition

A bicarbonate-buffered protein-supplemented 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-Lysine, L-Threonine, Potassium Chloride, L-Alanine, L-Cysteine, 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-Glutamine, Glycyl-L-Glutamine, Sodium Bicarbonate, Glycine, L-Lysine, EDTA, Glucose, L-Proline, L-Methionine, Phenol Red, Sodium Lactate, L-Serine, L-Phenylalanine, Human Serum Albumin* (4.4 mg/ml), Human α - and β -globulins* (0.6 mg/ml), Gentamicin Sulfate* (10 μ g/ml)

*from therapeutic-grade source material

QUALITY CONTROL SPECIFICATIONS

Assay (performed for each batch)	Specification
Physicochemical Tests	
pH (with 5% CO ₂)	7.2-7.4
Osmolality	260-270 mOsm
Biological Tests	
Endotoxin (LAL)	≤ 0.5 EU/ml
Sterility Test (bacterial and fungal screen, SAL 10 ⁻³)	PASS
Biological Assays	
1-cell Mouse Embryo Assay (% expanded blastocysts at 96 h of culture)	≥ 80%

Special Note on the CO₂ Concentration in the Incubator: In most cases, a 5-7% concentration of CO₂ in the incubator will produce a pH of 7.2 to 7.4 in global® total®. However, the exact concentration of CO₂ 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 CO₂ that is required to produce a pH of 7.30 in global® total®.

INSTRUCTIONS FOR USE

The procedures described below have been found to be effective for the culture of human embryos from zygote to blastocyst, embryo transfer and are offered only as examples. Every laboratory must define and optimize its own procedures.

- Prepare culture dishes containing 25-100 μ l droplets or in larger volumes (0.5-1.0 ml) of global® total® under oil, according to general laboratory practice.
- Before introducing the embryos, place the culture dishes in the incubator for sufficient time to ensure CO₂ and temperature equilibration. Depending on the exact configuration, this may take from 24-48 hours. Equilibration will require less time if the oil and medium have been pre-warmed.
- On Day 1, place the zygotes into the equilibrated global® total®. Culture the embryos for 48 h (Day 3, 4-8 cell stage).
- For culture further to the blastocyst stage:
 - transfer the cleavage-stage embryos to fresh medium under fresh oil and return to the incubator
 - or b) maintain the embryos in the same medium (See Reed et al., 2009, 2010). Note that such uninterrupted 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 μ l of equilibrated global® total®.
- Immediately prior to transfer, rinse the transfer catheter with global® total®.

- 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

STERILE A	RX Only	REF	LOT			
Sterile Using Aseptic Processing Techniques	By Prescription Only	Catalogue Number	Batch Code	Consult Instructions For Use	Manufacturer	Keep Away From Sunlight

Mode d'emploi de **global® total®**

(Références catalogue: LGGT-030, LGGT-060, LGGT-100)

PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- Attention: Selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être vendu que par un médecin ou sur prescription médicale (ou par un praticien agréé).
- Attention: L'utilisateur doit lire et comprendre le mode d'emploi, les précautions et mises en garde, et avoir reçu une formation adéquate sur la procédure d'utiliser global® total® pour la culture d'embryons humains du stade de zygote à blastocyste et le transfert d'embryon.
- Ne pas utiliser ce produit si :
 - l'emballage du produit semble détérioré ou si le scellage est endommagé
 - la date de péremption est dépassée
 - le produit est décoloré, trouble ou montre des signes de particules étrangères
- Ne pas utiliser ce produit si :
 - l'emballage du produit semble détérioré ou si le scellage est endommagé
 - la date de péremption est dépassée
 - le produit est décoloré, trouble ou montre des signes de particules étrangères

6. Ce produit contient de l'albumine sérique humaine, un dérivé du sang humain. L'albumine sérique humaine utilisée dans la préparation de ce produit a été chauffée à 60°C pendant dix heures.
- Attention:** Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques d'infections dans les dons individuels et les pools de plasma et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation/élimination des virus. En dépit de ces mesures, le risque de transmission d'agents pathogènes par les médicaments préparés à partir de sang ou plasma humain. Ceci s'applique aussi à des virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes. Ainsi, cas de transmission virale n'a été rapporté avec l'albumine fabriquée selon les procédures établies dans le respect des spécifications de la Pharmacopée Européenne. À chaque administration de global® total® chez un patient, il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du produit afin de pouvoir à tout moment faire le lien entre le patient et le lot du produit.
7. global® total® contient du gentamicine, un antibiotique. Il convient de prendre les mesures de précaution nécessaires pour s'assurer que la patiente n'est pas sensibilisée à cet antibiotique.
8. Utiliser des techniques aseptiques pour éviter tout problème de contamination.
9. Éliminer tout milieu de culture non utilisé dans les 7 jours suivant l'ouverture. Ne pas utiliser après la date de péremption.
10. Informations générales
- Culture d'embryons humains du stade zygote à blastocyste, transfert d'embryons.
- Conditions de conservation
- A conserver entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière. Dix (10) semaines à partir de la date de fabrication.
- Considérations sur la matière d'élimination
- Traiter ou éliminer les déchets conformément à l'ensemble des réglementations locales et nationales en vigueur. Éliminer avec les déchets de laboratoire.
- Composition
- Un milieu de culture tamponné au bicarbonate et supplémenté en protéines, contenant du glucose, du lactate, du pyruvate et l'ensemble des 20 acides aminés, est idéal pour assurer la croissance et le développement d'embryons humains *in vitro*.
- Chlorure de sodium, Pyruvate de sodium, L-arginine, L-threonine, Chlorure de potassium, L-alanine, L-cysteine, L-triptophane, Chlorure de calcium, L-histidine, L-tirosine, Phosphate de sodium, Acide L-aspartique, L-isoleucine, L-valine, Magnesium Sulfate, L-glutamine, L-glutamate, L-leucine, L-albumine, L-glycine, L-lysine, EDTA, Glucose, L-proline, L-méthionine, Rhoé de phénol, Lactate de sodium, L-céto-alanate, Bicarbonate de sodium, Albumine sérique humaine (4,4 mg/ml), Alpha-globulines et bêta-globulines humaines (0,6 mg/ml), Sulfate de gentamicine (10 μ g/ml)

Note spéciale sur la concentration de CO₂ dans l'incubateur: Dans la majorité des cas, une concentration de 5,7% de CO₂ dans l'incubateur produira un pH de 7,2 à 7,4 dans global® total®. Cependant, la concentration exacte de CO₂ nécessaire pour atteindre un pH optimal de 7,30 (7,27-7,33) dépend de plusieurs facteurs, dont 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 CO₂ nécessaire à l'obtention d'un pH de 7,30 dans l'incubateur.

Conseils pratiques pour l'incubation

Les procédures décrites ci-dessous se sont révélées efficaces pour la culture d'embryons humains du stade zygote à blastocyste et le transfert d'embryon et sont proposées à titre d'exemple unique. Chaque laboratoire doit définir et optimiser ses propres procédures.

1. Préparer des boîtes de culture contenant des gouttes de 25-100 μ l ou de volume plus important (0,5-1,0 ml) de global® total® sous de l'huile, conformément aux pratiques générales du laboratoire.

2. Avant d'introduire les embryons, placer les boîtes de culture dans l'incubateur pendant une durée suffisante pour garantir l'équilibrage du CO₂ et de la température. Selon la configuration exacte, cela peut prendre 24 à 48 heures. L'équilibrage prend moins de temps si l'huile et le milieu de culture ont été pré-équilibrés.

3. Au jour 1, placer les zygotes dans le milieu global® total® équilibré. Cultiver les embryons pendant 48 h (Jour 3, 4-8 cellule).

4. Pour poursuivre la culture jusqu'au stade de segmentation:

- transférer les embryons au stade de segmentation dans un milieu frais recouvert d'huile fraîche et replacer dans l'incubateur
- ou b) cultiver les embryons dans le même milieu de culture (Voir Reed et al., 2009, 2010). Il faut savoir qu'une telle culture interrompue nécessite une attention particulière à la qualité de l'air.

5. Pour le transfert au jour 3 (stade de segmentation) ou au jour 5/6 (stade blastocyste), respecter les pratiques générales du laboratoire et transférer dans l'utérus dans 20-30 μ l de global® total® équilibré.

6. Immédiatement prior à la transfert, rincer le cathéter de transfert à l'aide de global® total®.

7. Pour effectuer le transfert, rincer le cathéter de transfert à l'aide de global® total®.

8. Conserver à 2-8°C et protéger de la lumière. Diz (10) semaines à partir de la date de fabrication.

9. Éliminer tous les résidus de acuerdo com as exigências governamentais/provinciais locais e as exigências nacionais. Elimine juntamente com os resíduos de laboratório.

10. Indicações de utilização

Cultura de embriões humanos do zigoto a blastocisto, transferência de embriões.

Condições de conservação

Conserve a 2-8°C e proteja da luz. Dez (10) semanas a partir da data de fabrico.

Considerações relativas à eliminação

Trate ou elimine os resíduos de acordo com as exigências governamentais/provinciais locais e as exigências nacionais. Elimine juntamente com os resíduos de laboratório.

Composição

Um meio tamponné com bicarbonato com suplemento proteico rico em glicose, lactato, piruvato e todos os 20 aminoácidos é ideal para sustentar o crescimento e o desenvolvimento de embriões humanos *in vitro*.

Cloro de sódio, Piruvato de sódio, L-arginina, L-threonine, Cloro de potássio, L-alanina, L-cistina, L-triptofano, Cloro de cálcio, L-asparagina, L-histidina, L-tirosina, Fosfato de potássio, Acido L-aspartico, L-isoleucina, L-valina, Sulfato de magnésio, Acido L-glutâmico, L-leucina, L-albumina sérica humana (4,4 mg/ml), Globulinas humanas a & b (0,6 mg/ml), Sulfato de gentamicina (10 μ g/ml)

*de material de origem de qualidade terapêutica

11. Informações gerais

Indicações de uso

Cultivo de embriões humanos do zigoto a blastocisto, transferência de embriões.

Considerações sobre o armazenamento

Conservar a uma temperatura de 2-8°C lontano da luz. Dieci (10) settimane dalla data di produzione.

Considerações sobre o armazenamento

Tratare o smallare i material de scarto in conformità a tutti i requisiti locali, statali, provinciali e nazionali. Smallire con i rifiuti di laboratorio.

Considerações sobre a esterilização

Uso de meios de cultura integradores e tamponados com glucosio, lattato, piruvato e tutti i 20 aminoacidi é considerado ótimo para sustentar a crescita e lo sviluppo d'embrioni *in vitro*.

Cloro de sódio, Piruvato de sódio, L-arginina, L-threonine, Cloro de potássio, L-alanina, L-cistina, L-triptofano, Cloro de cálcio, L-asparagina, L-histidina, L-tirosina, Fosfato de potássio, Acido L-aspartico, L-isoleucina, L-valina, Sulfato de magnésio, Acido L-glutâmico, L-leucina, L-albumina sérica humana (4,4 mg/ml), Globulinas humanas a & b (0,6 mg/ml), Sulfato de gentamicina (10 μ g/ml)

*de material de origem de qualidade terapêutica

12. Informações gerais

Indicações de uso

Cultivo de embriões humanos do zigoto a blastocyste, Embryotransfer.

Lagerung und Haltbarkeit

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

