

APPROVED BY

Senior Supply Chain Manager &
Authorised Representative
Roelofs, Wouter Johan Arnold

« » 17.10. 2023



Инструкция по применению
Стент коронарный баллонорасширяемый выделяющий
сиролимус с покрытием из антител CD34 на системе доставки
Combo Plus
OrbusNeich Medical B.V. («ОрбусНих Медикал Б.В»), Нидерланды

2023

Настоящая инструкция по применению подготовлена для предоставления сведений в целях регистрации медицинского изделия на территории Российской Федерации. Сведения представлены в объеме, требуемом в соответствии с Правилами регистрации медицинских изделий (постановление Правительства РФ от 27.12.2012 № 1416).

1. Наименование изделия

Наименование изделия:

«Стент коронарный баллонорасширяемый выделяющий сиролimus с покрытием из антител CD34 на системе доставки Combo Plus»

Далее по тексту: Стент, стент Combo Plus, Combo Plus, стент коронарный, изделие.

Производитель:

OrbusNeich Medical B.V. («ОрбусНих Медикал Б.В»), Нидерланды

Адрес производителя:

Drs. W. van Royenstraat 5, 3871AN Hoevelaken

Место производства:

Drs. W. van Royenstraat 5, 3871AN Hoevelaken The Netherlands

Вид контакта с организмом:

Стент, Покрытие стента – Категория С МИ длительного контакта (более 30 суток) с кровью.

Система доставки – Категория А МИ кратковременного контакта (менее 24 часов) с циркулирующей кровью.

Упаковка - Категория А МИ кратковременного контакта (менее 24 часов) с кожей.

Способ применения:

В соответствии с инструкцией по применению.

Условия применения:

Использование изделия допускается только квалифицированным медицинским работником.

Сведения о совместно используемых изделиях

- Смесь контрастных веществ с низкой вязкостью и стерильного физиологического раствора, разведенная в соотношении 1:1.

- Интродьюсер для чрескожного коронарного вмешательства с вращающимся гемостатическим клапаном: диаметр оболочки не менее 5 F (0,057" (1,45 мм)

Совместно с интродьюсером необходимо использовать поставляемые или отдельные изделия, подходящие для совместного использования с выбранным интродьюсером следующих рекомендуемых параметров:

- Направляющий катетер соответствующего размера, формы и длины кончика (рекомендуемый внутренний диаметр не менее 1,45 мм (0,057 дюйм) (далее по тексту направляющий катетер)

- Проводник с максимальным внешним диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма). (далее по тексту проводник)

- Устройство накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа) (далее по тексту: устройство накачивания)

- Катетер предварительной дилатации для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (далее по тексту: ЧТКА) подходящего размера для пораженного сосуда и номинального диаметра выбранного стента. Параметры стента указаны в разделе «4 Технические характеристики»

- Шприц объемом 20 см³

- Стерильный физиологический раствор.

- УЗИ аппарат для внутрисосудистых исследований. Аппарат для проведения высококачественного рентгеноскопического наблюдения контроля расположения изделия в сосуде.

Примечание: данные изделия не входят в комплект поставки.

2. Назначение

Изделие предназначено для имплантации с использованием баллонного катетера для доставки в коронарную артерию.

3. Общее описание изделия

Описание вариантов исполнения изделия

Стент коронарный баллонорасширяемый выделяющий сиролimus с покрытием из антител CD34 на системе доставки Combo Plus

Варианты исполнения:

1. С номинальным диаметром 2,5 мм: 225-092-11, 225-132-11, 225-152-11, 225-182-11, 225-232-11, 225-282-11, 225-332-11.
2. С номинальным диаметром 2,75 мм: 227-092-11, 227-132-11, 227-152-11, 227-182-11, 227-232-11, 227-282-11, 227-332-11.
3. С номинальным диаметром 3,0 мм: 230-092-11, 230-132-11, 230-152-11, 230-182-11, 230-232-11, 230-282-11, 230-332-11, 230-382-11.
4. С номинальным диаметром 3,5 мм: 235-092-11, 235-132-11, 235-152-11, 235-182-11, 235-232-11, 235-282-11, 235-332-11, 235-382-11.
5. С номинальным диаметром 4,0 мм: 240-092-11, 240-132-11, 240-152-11, 240-182-11, 240-232-11, 240-282-11, 240-332-11, 240-382-11

Комплект поставки:

1. Стент коронарный баллонорасширяемый выделяющий сиролimus с покрытием из антител CD34 на системе доставки Combo Plus одного варианта исполнения изделия- 1 шт.
2. Инструкция по применению- 1 шт.

Далее по тексту названия вариантов исполнения обозначаются номером (пример: 225-092-11 – это Стент коронарный баллонорасширяемый выделяющий сиролimus с покрытием из антител CD34 на системе доставки Combo Plus с номинальным диаметром 2,5 мм 225-092-11)

Сведения о покрытии стента.

Стент имеет однослойное биоразлагаемое покрытие с выделяющимся сиролimusом*. На всю поверхность стента нанесены моноклональные мышиные антитела к CD34 человека**, для ускорения заживления. Покрытие стента также содержит антиоксидант Бутилгидрокситолуол (ВНТ)***.

*Далее по тексту: Сиролimus, рапамицин, матрица, лекарственное средство, лекарство, лекарственное вещество.

** Далее по тексту: Антитела, антитело.

***Далее по тексту: Антиоксидант, Бутилгидрокситолуол, ВНТ

Принцип действия

Сиролimus

Сиролimus ингибирует активацию Т-клеток и пролиферацию гладких мышц и эндотелиальных клеток в ответ на стимуляцию цитокинами и факторами роста. Сиролimus связывается с иммунофилином, известным как внутриклеточный FK-

связывающий белок (далее по тексту: FKBP). FKBP связывается и ингибирует активацию мишени рапамицина в клетках млекопитающих mTOR, приводя к остановке клеточного цикла в поздней G1-фазе и предотвращая переход в S-фазу.

Фармакокинетика стента COMBO Plus

Фармакокинетику (далее по тексту: ФК) сиролимуса при высвобождении из стента COMBO Plus изучали на модели свиньи. Каждому животному имплантировали n=5 стентов в каждый момент времени. Параметры ФК сиролимуса цельной крови для этого исследования изложены ниже. Доклинические исследования показывают, что в кровеносные сосуды доставляется эквивалентное количество лекарственного вещества по сравнению с имеющимися в продаже стентами с сиролимусом. Тем не менее, стент COMBO Plus выделяет меньше лекарств в кровь и нижерасположенные органы.

Таблица 3.1. Фармакокинетический анализ стента Combo Plus

r_2	0,994
K_{el} (1/ч)	0,0028
$t_{1/2}$ (ч)	247,0
$T_{\text{макс}}$ (ч)	1,00
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	3,98
$t_{\text{посл.}}$ (ч)	672
$C_{\text{посл.}}$ (нг/мл)	0,39
$AUC_{\text{посл.}}$ (нг/мл*ч)	827,4
MRT (ч)	220,1

Сокращения:

r_2 - коэффициент корреляции соответствия концентраций на этапе элиминации на основе полулогарифмического графика;

K_{el} - постоянная элиминации;

$t_{1/2}$ - конечный период полураспада;

$t_{\text{макс}}$ - время достижения максимальной концентрации;

$C_{\text{макс}}$ - максимальная концентрация;

$t_{\text{посл.}}$ - время до последней измеряемой концентрации сиролимуса (<10 пг/мл); $C_{\text{посл.}}$ - последняя количественно определяемая концентрация сиролимуса; $AUC_{\text{посл.}}$ - площадь под фармакокинетической кривой «концентрация—время» MRT - среднее время удержания

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сиролимус является субстратом для цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4) и p-гликопротеина (P-gp). Индукторы CYP3A4 и P-gp могут снижать концентрации сиролимуса, тогда как ингибиторы CYP3A4 и P-gp могут увеличивать концентрации сиролимуса. Из исследований перорального введения сиролимуса известны следующие препараты и продукты, которые могут взаимодействовать с сиролимусом: **Циклоспорин**

Сильные стимуляторы CYP3A4 и P-gp

- Рифампин
- Рифабутин

Сильные ингибиторы CYP3A4 и P-gp

- Кетоконазол
- Вориконазол
- Итраконазол
- Эритромицин
- Телитромицин

- Кларитромицин
- Стимуляторы CYP3A4 и P-gp
- Карбамазепин
- Фенитоин
- Зверобой (*Hypericum perforatum*)

Ингибиторы CYP3A4 и P-gp

- Бромокриптин
- Циметидин
- Цизаприд
- Клотримазол
- Даназол
- Дилтиазем
- Флуконазол
- Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир, индинавир)
- Метоклопрамид
- Никардипин
- Тролеандомицин
- Верапамил
- Грейпфрутовый сок

Мутагенез, карциногенность и репродуктивная токсичность

Сиролимус для перорального применения тщательно протестировали. Исследования канцерогенности провели на мышах и крысах. В 86-недельном исследовании на мышках-самках с применением доз сиролимуса, в 30–120 раз превышающих суточную клиническую дозу 2 мг (с поправкой на площадь поверхности тела), наблюдали статистически значимое увеличение злокачественной лимфомы при всех уровнях дозы по сравнению с контрольной группой. Во втором исследовании на мышках с применением доз, которые были приблизительно в 3–16 раз выше клинической дозы (с поправкой на площадь поверхности тела), гепатоцеллюлярную аденому и рак у самцов считали связанными с сиролимусом. В 104-недельном исследовании на крысах с применением доз, равных или ниже, чем клиническая доза 2 мг в день (с поправкой на площадь поверхности тела), значимых результатов не наблюдали.

Сиролимус не был генотоксичным в тесте Эймса на обратную мутацию бактерий *in vitro*, анализе хромосомных aberrаций клеток яичника китайского хомячка, анализе на прямые мутации клеток лимфомы мыши или микроядерном тесте на мышках *in vivo*.

Фертильность была немного снижена как у самцов, так и у самок крыс после перорального введения сиролимуса в дозах, превышающих клиническую дозу 2 мг в день (с поправкой на площадь поверхности тела) приблизительно в 10 или 2 раза соответственно. У самцов крыс наблюдали атрофию яичек, эпидидимидов, предстательной железы, семенных канальцев и / или снижение количества сперматозоидов. Снижение количества сперматозоидов у самцов крыс было обратимым после прекращения приема доз в одном исследовании. Тубулярную дегенерацию яичка также наблюдали в 4-недельном исследовании внутривенного введения сиролимуса обезьянам в дозах, которые были приблизительно равны клинической дозе (с поправкой на площадь поверхности тела).

Беременность

Беременность категории C: Надлежащих исследований сиролимуса или стента COMBO Plus у беременных женщин не проводили. Эффективную контрацепцию следует

начинать до имплантации стента COMBO Plus и продолжать в течение 1 года после имплантации.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли сиролimus в материнское молоко. Необходимо принять решение, продолжать ли кормить грудью или имплантировать стент COMBO Plus.

Моноклональные мышиные антитела к CD34 человека

Моноклональные мышиные антитела к CD34 человека – антитело, ковалентно прикрепленное к поверхности стента Combo Plus, представляет собой мышиное моноклональное антитело к CD34 (анти-hCD34) человека. Антитело, нанесенное на стент Combo Plus, направлено на поверхностные антигены, присутствующие на гематопозитических клетках-предшественниках CD34+; подмножеством гематопозитических клеток-предшественников являются эндотелиальные клетки-предшественники (EPC). Молекулы иммобилизованного антитела захватывают циркулирующие клетки на поверхность стента. Антитело специфично для эпитопа класса III поверхностноклеточного антигена CD34 человека, оно привлекает гематопозитические клетки-предшественники свиньи CD34+ (из доклинических исследований), и есть клинический опыт применения этого антитела в системе, предназначенной для обработки ex vivo клеток периферической крови или костного мозга с целью получения популяции CD34+, обогащенной клетками, предназначенной для аутологичного гематопозитического восстановления после миелоабляционной терапии.

Бутилгидрокситолуол

Антиоксидант имеет следующее фармакологическое действие: противовоспалительное, противоопухолевое, антиоксидантное, регенерирующее, антигипоксическое.

Антиоксидант ингибирует свободнорадикальные реакции, тормозит перекисное окисление липидов в тканях. Корригирует кислородозависимые патологические состояния, стимулирует процессы регенерации, снижает воспалительную реакцию.

Строение изделия

Рисунок 3.1. Строение изделия

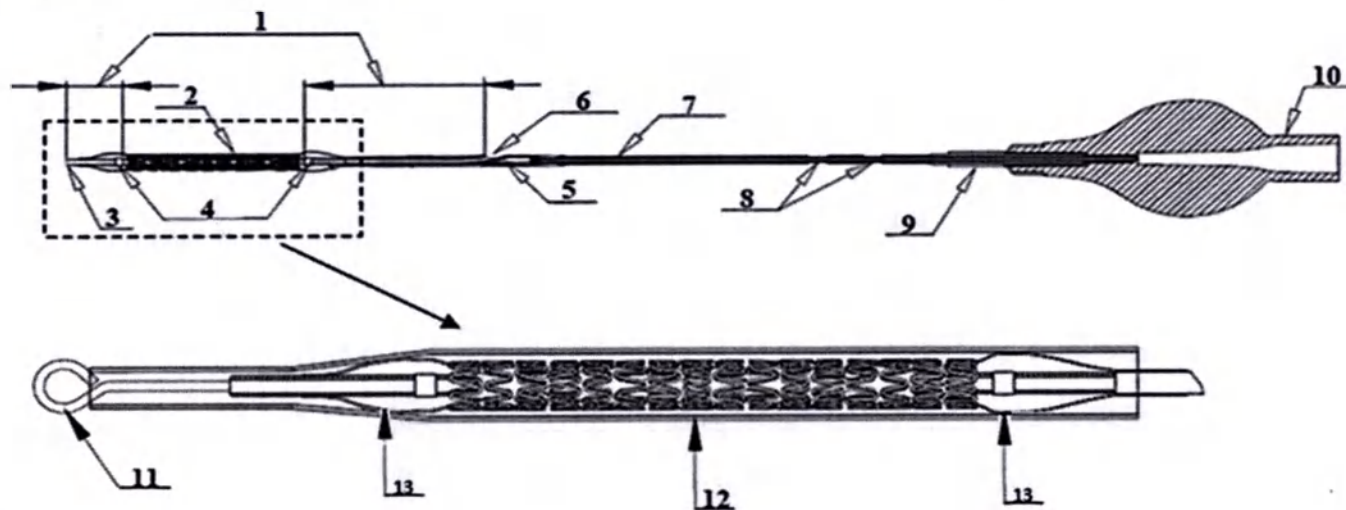


Таблица 3.2. Строение изделия

№ на рисунке	Название части изделия	№ на рисунке	Название части изделия
1	Площадь гидрофильного покрытия (От кончика до дистального конуса баллона и от проксимального конуса баллона до Rx порта)	8	Маркер выхода
2	Стент	9	Разгрузочная муфта
3	Кончик	10	Коннектор
4	Кольцевой маркер	11	Мандрен
5	Доставочный катетер	12	Оболочка стента
6	Rx порт	13	Баллон
7	Внутренняя трубка	-	-

Описание изделия

Стент COMBO Plus представляет собой коронарный сосудистый имплантат, расширяемый баллоном. Стент COMBO Plus состоит из сплава нержавеющей стали, покрытого биосовместимым, биоразлагаемым полимером, содержащим сиролimus. Этот стент поставляется предварительно установленным на низкопрофильном быстрозаменяемом чрескожном транслюминальном доставочном коронарном катетере с номинальной эффективной длиной 138 см *

*Далее по тексту: система доставки, доставочный катетер.

Номинальная эффективная длина — это обозначение длины доставочного катетера без учета допуска. Допуск фактической длины доставочного катетера указана в разделе «4 Технические характеристики»

Описание системы доставки

Стент COMBO Plus установлен на низкопрофильном быстрозаменяемом чрескожном транслюминальном доставочном коронарном катетере с номинальной эффективной длиной 138 см. Баллон надувается, и стент раскрывается путем введения раствора разбавленного контрастного вещества через коннектор. Доступ к Rх Порту осуществляется через выходное отверстие проводника, которое расположено на 25 см проксимальнее ведущего кончика доставочного катетера. Через выходное отверстие проводника можно вставить проводник с максимальным диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма). У доставочного катетера два маркера выхода (90 и 100 см от дистального кончика), которые указывают относительное положение доставочного катетера относительно проводника. Система доставки оснащена двумя рентгеноконтрастными маркерами (кольцевыми маркерами); внутренние края ограничивают эффективную рабочую длину баллона. Стент установлен на баллоне между кольцевыми маркерами.

Сведения о возможности извлечения имплантата (стента)

Изделие нельзя извлекать после установки.

4. Технические характеристики изделия

Толщина стента= 0,102 мм (0,0040 дюйм) $\pm 0,015$ мм ($\pm 0,015$ дюйм)

Фактическая эффективная рабочая длина изделия=137,5 см $\pm 1,5$ см

Ширина кольцевых маркеров= 1,016 мм $\pm 0,076$ мм

Наружный проксимальный диаметр доставочного катетера=0,69 мм (0,0270 дюйм) $\pm 0,025$ мм ($\pm 0,0010$ дюйм)

Наружный дистальный наружный диаметр доставочного катетера для вариантов исполнения с номинальным диаметром 2,5 мм-3,0мм= 0,85мм (0,0335дюйм) $\pm 0,025$ мм ($\pm 0,0010$ дюйм)

Наружный дистальный диаметр доставочного катетера для вариантов исполнения с номинальным диаметром 3,5 мм-4,0мм= 0,97 мм (0,0381 дюйм) $\pm 0,025$ мм ($\pm 0,0010$ дюйм)

Длина маркеров выхода= 5 мм ± 1 мм

Расстояние от разгрузочной муфты до проксимального маркера выхода= 36,5 см $\pm 1,5$ см

Расстояние между проксимальным и дистальным маркером выхода= 10 см $\pm 1,5$ см

Таблица 4.1. Соответствие диаметра стента от давления баллона

Давление баллона, атм. (кПа)	Номинальный диаметр стента, мм				
	2,50	2,75	3,0	3,5	4,0
6 (608)	2,43	2,68	2,92	3,41	3,89
7 (709)	2,45	2,70	2,94	3,44	3,93
8 (811)	2,48	2,73	2,97	3,47	3,96
9 (912)	2,50	2,75	3,00	3,50	4,00
Номинальное давление					
10 (1013)	2,52	2,77	3,03	3,53	4,04
11 (1115)	2,55	2,80	3,06	3,56	4,07
12 (1216)	2,57	2,82	3,08	3,59	4,11
13 (1317)	2,59	2,85	3,11	3,62	4,14
14 (1419)	2,61	2,87	3,14	3,66	4,18
15 (1520)	2,64	2,90	3,17	3,69	4,21
16 (1621)	2,66	2,92	3,19	3,72	4,25
Расчетное давление разрыва					
17 (1723)	2,68	2,94	3,22	3,75	4,29
18 (1824)	2,70	2,97	3,25	3,78	4,32
19 (1925)	2,73	2,99	3,28	3,81	4,36
20 (2027)	2,75	3,02	3,30	3,84	4,39

Таблица 4.2. Предельное расширение стента в зависимости от номинального диаметра варианта исполнения

Номинальный диаметр стента (мм)	Предел расширения (мм)
2,5	3,25
2,75	
3,0	4,5
3,5	
4,0	

Таблица 4.3 Номинальные размеры изделия

Вариант исполнения	Номинальный внешний диаметр стента после расширения (мм)	Номинальная длина стента (мм)	Вариант исполнения	Номинальный внешний диаметр стента после расширения (мм)	Номинальная длина стента (мм)
225-092-11	2.5	9	230-282-11	3.0	28
225-132-11	2.5	13	230-332-11	3.0	33
225-152-11	2.5	15	230-382-11	3.0	38
225-182-11	2.5	18	235-092-11	3.5	9
225-232-11	2.5	23	235-132-11	3.5	13
225-282-11	2.5	28	235-152-11	3.5	15
225-332-11	2.5	33	235-182-11	3.5	18
227-092-11	2.75	9	235-232-11	3.5	23
227-132-11	2.75	13	235-282-11	3.5	28
227-152-11	2.75	15	235-332-11	3.5	33
227-182-11	2.75	18	235-382-11	3.5	38
227-232-11	2.75	23	240-092-11	4.0	9
227-282-11	2.75	28	240-132-11	4.0	13
227-332-11	2.75	33	240-152-11	4.0	15
230-092-11	3.0	9	240-182-11	4.0	18
230-132-11	3.0	13	240-232-11	4.0	23
230-152-11	3.0	15	240-282-11	4.0	28
230-182-11	3.0	18	240-332-11	4.0	33
230-232-11	3.0	23	240-382-11	4.0	38

Таблица 4.4. Данные о сжимаемости стента

Вариант исполнения	Результат Мм (дюйм)	Сжимаемость варианта исполнения стента	Результат Мм (дюйм)
225-092-11	2,286 (0.090)	230-282-11	2,032 (0.081)
225-132-11	2,286 (0.090)	230-332-11	2,032 (0.081)
225-152-11	2,286 (0.090)	230-382-11	2,032 (0.081)
225-182-11	2,286 (0.090)	235-092-11	2,032 (0.081)
225-232-11	2,286 (0.090)	235-132-11	2,21 (0.087)
225-282-11	2,286 (0.090)	235-152-11	2,21 (0.087)
225-332-11	2,286 (0.090)	235-182-11	2,21 (0.087)
227-092-11	2,362 (0.093)	235-232-11	2,21 (0.087)
227-132-11	2,362 (0.093)	235-282-11	2,21 (0.087)
227-152-11	2,362 (0.093)	235-332-11	2,21 (0.087)
227-182-11	2,362 (0.093)	235-382-11	2,21 (0.087)
227-232-11	2,362 (0.093)	240-092-11	2,21 (0.087)
227-282-11	2,362 (0.093)	240-132-11	2,184 (0.086)
227-332-11	2,362 (0.093)	240-152-11	2,184 (0.086)
230-092-11	2,032 (0.081)	240-182-11	2,184 (0.086)
230-132-11	2,032 (0.081)	240-232-11	2,184 (0.086)
230-152-11	2,032 (0.081)	240-282-11	2,184 (0.086)
230-182-11	2,032 (0.081)	240-332-11	2,184 (0.086)
230-232-11	2,032 (0.081)	240-382-11	2,184 (0.086)

Таблица 4.5. Данные об удержании стента

Вариант исполнения	Результат г (фунты)	Вариант исполнения	Результат г (фунты)
225-092-11	> 158,76 (0.35)	230-282-11	> 158,76 (0.35)
225-132-11	> 158,76 (0.35)	230-332-11	> 158,76 (0.35)
225-152-11	> 158,76 (0.35)	230-382-11	> 158,76 (0.35)
225-182-11	> 158,76 (0.35)	235-092-11	> 158,76 (0.35)
225-232-11	> 158,76 (0.35)	235-132-11	> 158,76 (0.35)
225-282-11	> 158,76 (0.35)	235-152-11	> 158,76 (0.35)
225-332-11	> 158,76 (0.35)	235-182-11	> 158,76 (0.35)
227-092-11	> 158,76 (0.35)	235-232-11	> 158,76 (0.35)
227-132-11	> 158,76 (0.35)	235-282-11	> 158,76 (0.35)
227-152-11	> 158,76 (0.35)	235-332-11	> 158,76 (0.35)
227-182-11	> 158,76 (0.35)	235-382-11	> 158,76 (0.35)
227-232-11	> 158,76 (0.35)	240-092-11	> 158,76 (0.35)
227-282-11	> 158,76 (0.35)	240-132-11	> 158,76 (0.35)
227-332-11	> 158,76 (0.35)	240-152-11	> 158,76 (0.35)
230-092-11	> 158,76 (0.35)	240-182-11	> 158,76 (0.35)
230-132-11	> 158,76 (0.35)	240-232-11	> 158,76 (0.35)
230-152-11	> 158,76 (0.35)	240-282-11	> 158,76 (0.35)
230-182-11	> 158,76 (0.35)	240-332-11	> 158,76 (0.35)
230-232-11	> 158,76 (0.35)	240-382-11	> 158,76 (0.35)

Таблица 4.6. Номинальное время надувания и сдувания баллона изделия

Время надувания баллона для всех вариантов исполнения изделия	<10с
Время сдувания баллона для варианта исполнения изделия 240-382-11	<20с
Время сдувания баллона для всех вариантов исполнения изделия, кроме 240-382-11	<15с

Таблица 4.7. Данные о номинальной концентрации лекарственного средства, антитела и полимера на стенте для всех вариантов исполнения

Вариант исполнения изделия	Лекарственное вещество	Полимерное покрытие	Антитела	Вариант исполнения изделия	Лекарственное вещество	Полимерное покрытие	Антитела
225-092-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	230-282-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
225-132-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	230-332-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
225-152-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	230-382-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
225-182-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-092-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
225-232-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-132-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
225-282-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-152-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
225-332-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-182-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-092-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-232-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-132-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-282-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-152-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-332-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-182-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	235-382-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-232-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-092-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-282-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-132-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
227-332-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-152-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
230-092-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-182-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
230-132-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-232-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
230-152-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-282-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
230-182-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-332-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²
230-232-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²	240-382-11	34,7%	64,3%	>20000 ячейка/см ²

Таблица 4.8. Данные о высвобождении лекарственного вещества для всех вариантов исполнения

Вариант исполнения	Результат (1ч)	Результат (24ч)	Результат (96ч)	Вариант исполнения	Результат (1ч)	Результат (24ч)	Результат (96ч)
225-092-11	4-32%	50-78%	75-100%	230-232-11	4-32%	50-78%	75-100%
225-132-11	4-32%	50-78%	75-100%	230-282-11	4-32%	50-78%	75-100%
225-152-11	4-32%	50-78%	75-100%	230-332-11	4-32%	50-78%	75-100%
225-182-11	4-32%	50-78%	75-100%	230-382-11	4-32%	50-78%	75-100%
225-232-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-092-11	4-32%	50-78%	75-100%
225-282-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-132-11	4-32%	50-78%	75-100%

225-332-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-152-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-092-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-182-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-132-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-232-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-152-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-282-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-182-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-332-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-232-11	4-32%	50-78%	75-100%	235-382-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-282-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-092-11	4-32%	50-78%	75-100%
227-332-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-132-11	4-32%	50-78%	75-100%
230-092-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-152-11	4-32%	50-78%	75-100%
230-132-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-182-11	4-32%	50-78%	75-100%
230-152-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-232-11	4-32%	50-78%	75-100%
230-182-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-282-11	4-32%	50-78%	75-100%
230-232-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-332-11	4-32%	50-78%	75-100%
230-282-11	4-32%	50-78%	75-100%	240-382-11	4-32%	50-78%	75-100%

Таблица 4.9 Прочность на растяжение компонентов COMBO Plus (данные приведены в Ньютонах)

Параметр	Внутренняя трубка	Внутреннее тело	Дистальное наружное тело
Значение	Не менее 5	Не менее 3	Не менее 5

Таблица 4.10 Прочность на растяжение соединений доставочного катетера COMBO Plus (данные приведены в Ньютонах)

Параметр	Кольцевой маркер – Внутренняя трубка	Кончик/внутреннее тело – Дистальная часть баллона	Дистальное наружное тело – Проксимальная часть баллона
Значение	Не менее 0.5	Не менее 2	Не менее 5

Таблица 14.11 Прочность на растяжение соединений доставочного катетера COMBO Plus (данные приведены в Ньютонах)

Параметр	Дистальное наружное тело	Коннектор Luer-Lock
Значение	Не менее 5	Не менее 5

5. Материалы изделия

Таблица 5.1. Материалы изделия

Части изделия (применимо ко всем варианта исполнения)	Наименование и марка материала
Стент	
Стент	Нержавеющая сталь
Покрывание стента	
Полимерное покрытие	Биоразлагаемый полимер
Лекарственное вещество	Сиролимус
Антитела	Моноклональные мышинные антитела к CD34 человека
Антиоксидант	Бутилгидрокситолуол,
Система доставки	
Баллон	Полиамид (Нейлон)
Кончик	Полиэфирблокамид
Покрывание катетера	Гидрофильное покрытие
Доставочный катетер, Внутренняя трубка	Нержавеющая сталь Покрывание: ПТФЭ
Внутренняя часть дистального катетера	Трехслойная трубка Полиэтилен высокой плотности (HDPE)/ Полиэтилен с привитым малеиновым ангидридом/ Нейлон
Внешняя часть дистального катетера	Полиамид (Нейлон)
Разгрузочная муфта	Полиолефин
Коннектор	Поликарбонат
Кольцевой маркер	Сплав 90% платины / 10% иридия
Клей ультрафиолетовый	Эластичный катетерный клей
Термоусадочная трубка	Термоусадочный полимер
Упаковка	
Защитная оболочка (диспенсер)	Пластик
Пакет Tyvek/Mylar (индивидуальная упаковка)	Tyvek, Mylar
Пакет из ламинированной фольги (защитная упаковка)	Фольга
Картонная коробка (потребительская упаковка и транспортная коробка)	Картон белого и естественного цвета.

6. Упаковка и маркировка изделия

Упаковка

Изделие помещается и закрепляется в диспенсере. Изделие вместе с картой соответствия диаметра стента и давления баллона (см. таблицу 4.1.) помещается и герметизируется в первичную упаковку для финишной стерилизации. После стерилизации изделие помещается в защитную упаковку. Далее изделие помещается в потребительскую упаковку.

Маркировка

На первичной упаковке для финишной стерилизации, защитной, потребительской и транспортной упаковках наклеена маркировка на английском языке, которая является международной и содержит данные об изделии.

Информационный стикер на русском языке наносится на первичную упаковку для финишной стерилизации, защитную и транспортную упаковки

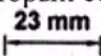
Содержание информационного стикера для защитной, первичной упаковки для финишной стерилизации и потребительской упаковок на русском языке:

1. Название изделия,
2. Информация о производителе
3. Информация об уполномоченном представителе производителя на территории РФ
4. Информация о регистрационном удостоверении медицинского изделия
5. Знак «Не использовать при повреждении упаковки» 
6. Знак «Апирогенно» 
7. Знак «НЕТОКСИЧНО»
8. Сведения о температуре хранения

Содержание маркировки изделия для первичной упаковки для финишной стерилизации:

1. Данные о номинальном диаметре баллона 
2. Данные о номинальной длине стента 
3. REF изделия
4. LOT изделия
5. Количество изделий в упаковке 
6. Маркировку ЕС 
7. Данные о номинальном диаметре баллона и номинальной длине стента
8. Пояснительный чертеж изделия, который содержит в себе:

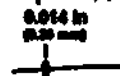
4.0 23

- Номинальную длину стента 
- Номинальный диаметр баллона 

- Направляющий катетер соответствующего размера, формы и длины кончика (рекомендуемый внутренний диаметр не менее 1,45 мм (0,057 дюйм))



- Наружный дистальный диаметр 2.9 F (0.87 mm)
- Эффективную длину изделия 130 cm
- Проводник с максимальным внешним диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма)



- Наружный проксимальный диаметр изделия 2.1 F (0.60 mm)

9. Штрих код с названием изделия на английском языке с указанием диаметра баллона и длины стента
10. LOT изделия
11. Таблица Соответствие диаметра стента от давления баллона (См таблицу 4.1.)
12. Штрих код REF
13. Штрих код LOT

14. Данные о производителе
15. Отклеиваемые карточки пациента (3 шт), которые содержат в себе:
 - Название изделия на английском с обозначением номинального диаметра баллона и номинальной длине стента, Штрих код
 - REF
 - LOT
16. Штрих код

17. Данные о температуре хранения изделия (не выше 25°C)

18. Сведения о типе стерилизации изделия (стерилизация этилен оксидом)

19. Знак «изделие однократного использования»

20. Знак «Обратитесь к инструкции по применению»

21. Знак «Не стерилизовать повторно»

22. Знак «Условно безопасно при МРТ напряженность статического магнитного поля 1,5 или 3 тесла»

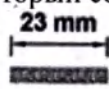
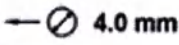
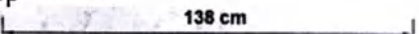
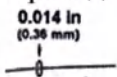
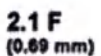
Содержание маркировки защитной упаковки изделия:

1. Данные о номинальном диаметре баллона
2. Данные о номинальной длине стента
3. REF изделия
4. LOT изделия
5. Срок годности изделия
6. Количество изделий в упаковке

7. Данные о том, что эта упаковка не является стерильной 
8. Маркировку ЕС 
9. Данные о номинальном диаметре баллона и номинальной длине стента

4.0 23

10. Пояснительный чертеж изделия, который содержит в себе:

- Номинальную длину стента 
- Номинальный диаметр баллона 
- Направляющий катетер соответствующего размера, формы и длины кончика (рекомендуемый внутренний диаметр не менее 1,45 мм (0,057 дюйм) 
- Наружный дистальный диаметр 
- Эффективную длину изделия 
- Проводник с максимальным внешним диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма) 
- Наружный проксимальный диаметр изделия 

11. Штрих код с названием изделия на английском языке с указанием диаметра баллона и длины стента 
12. Срок годности изделия 
13. LOT изделия 
14. Таблица Соответствие диаметра стента от давления баллона (См таблицу 4.1.)
15. Штрих код REF
16. Штрих код LOT
17. Данные о производителе 
18. Отклеиваемые карточки пациента (3 шт), которые содержат в себе:
- Название изделия на английском с обозначением номинального диаметра баллона и номинальной длины стента
 - Штрих код
 - REF
 - LOT
19. Штрих код

20. Данные о температуре хранения изделия (не выше 25°C)



21. Сведения о типе стерилизации изделия (стерилизация этилен оксидом)



22. Знак «изделие однократного использования» 

23. Знак «Обратитесь к инструкции по применению» 

24. Знак «Не стерилизовать повторно»



25. Знак «Условно безопасно при МРТ напряженность статического магнитного поля

1,5 или 3 тесла)»



Содержание маркировки изделия на потребительской упаковке (внешняя сторона):

1. Количество изделий в упаковке

2. Данные о том, что эта упаковка не является стерильной

3. Маркировку ЕС

4. Данные о номинальном диаметре баллона

5. Данные о номинальной длине стента

6. REF изделия

7. LOT изделия

8. Срок годности изделия

9. Пояснительный чертеж изделия, который содержит в себе:

• Номинальную длину стента

• Номинальный диаметр баллона —

• Направляющий катетер соответствующего размера, формы и длины кончика (рекомендуемый внутренний диаметр не менее 1,45 мм (0,057 дюйм))

• Наружный дистальный диаметр изделия

• Эффективную длину изделия

• Проводник с максимальным внешним диаметром 0,36 мм (0,014 дюйма)

• Наружный проксимальный диаметр изделия

Значение стикера на внешней стороне потребительской упаковки:

«Пациенты должны соблюдать режим двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ/DAPT), поскольку это рекомендовано последними руководствами ACC / AHA / SCAI и ESC. Однако под обстоятельства, при которых стандартная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии противопоказана или может быть связана с кровотечением (высоким риском) квалифицированный медицинский работник может рассмотреть возможность раннего прерывания или прекращения двойной антитромбоцитарной терапии:

• У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС/ACS) квалифицированный медицинский работник может назначить двойную антитромбоцитарную терапию на 3 месяца.

• Пациентам со стабильной коронарной артерией (Stable) квалифицированный медицинский работник может назначить двойную антитромбоцитарную терапию на 1 месяц».

Содержание Маркировки изделия на потребительской упаковке (нижнее ребро потребительской упаковки):

1. Данные о номинальном диаметре баллона и номинальной длине стента  4.0  23
2. Штрих код с названием изделия на английском языке с указанием диаметра баллона и длины стента
3. Срок годности изделия 
4. LOT изделия 

Содержание маркировки изделия на потребительской упаковке (задняя часть потребительской упаковки):

1. Таблица Соответствие диаметра стента от давления баллона (См таблицу 4.1.)
2. Штрих код REF
3. Штрих код LOT
4. Данные о производителе 
5. Отклеиваемые карточки пациента (3 шт), которые содержат в себе:
 - Название изделия на английском с обозначением номинального диаметра баллона и номинальной длины стента
 - Штрих код
 - REF
 - LOT
6. Штрих код
7. Данные о температуре хранения изделия (не выше 25°C) 
8. Сведения о типе стерилизации изделия (стерилизация этилен оксидом) 
9. Знак «изделие однократного использования» 
10. Знак «Обратитесь к инструкции по применению» 
11. Знак «Не стерилизовать повторно» 
12. Знак «Условно безопасно при МРТ напряженность статического магнитного поля 1,5 или 3 тесла» 

Содержание информационного стикера для транспортной упаковки на русском языке:

1. Название изделия,
2. Информация о производителе
3. Информация об уполномоченном представителе производителя на территории РФ
4. Информация о регистрационном удостоверении медицинского изделия
5. Знак «Не использовать при повреждении упаковки» 
6. Знак «Апирогенно» 
7. Знак «НЕТОКСИЧНО»



8. Количество изделий в упаковке.
9. Сведения о температуре хранения

7. Соответствие стандартам Российской Федерации

ГОСТ 31214-2016. «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, предоставляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность».

ГОСТ Р 52770-2020 «Изделия медицинские. Система оценки биологического действия. Часть 1. Общие требования биологической безопасности»

ГОСТ ISO 10993-1-2011. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования».

ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 2. Требования к обращению с животными».

ГОСТ ISO 10993-4-2020. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью».

ГОСТ ISO 10993-5-2011. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы *in vitro*»

ГОСТ ISO 10993-6-2011. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследование местного действия после имплантации».

ГОСТ ISO 10993-7-2016. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации».

ГОСТ ISO 10993-10-2011. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия».

ГОСТ ISO 10993-11-2011. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследование общетоксического действия».

ГОСТ ISO 10993-12-2015. «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы».

ГОСТ Р МЭК 62366-2013 «Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности»;

ГОСТ Р ИСО 14630-2017 «Имплантаты хирургические неактивные. Общие требования»;

ГОСТ Р ИСО 25539-2-2012 «Имплантаты сердечно-сосудистые. Внутрисосудистые имплантаты. Часть 2. Сосудистые стенты»;

ГОСТ ISO 10555-1-2021 «Катетеры внутрисосудистые стерильные однократного применения. Часть 1. Общие технические требования»;

ГОСТ ISO 10555-4-2012 «Катетеры внутрисосудистые стерильные однократного применения. Часть 4. Катетеры для баллонного расширения»;

ГОСТ ISO 11607-1-2018 «Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам»;

ГОСТ ISO 10555-4-2012 «Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования».

8. Инструкция по применению

Индивидуализация лечения

Из описанных сведений в разделе 9 следует учитывать для каждого пациента перед использованием стента COMBO Plus. Оценочные факторы отбора пациентов должны включать суждение относительно риска анти-тромбоцитарной терапии.

Анти-тромбоцитарные препараты следует применять в сочетании со стентом COMBO Plus. Медицинский работник и должны использовать информацию из клинических испытаний в сочетании с недавней литературой о современной медицинской практике в отношении процедур, связанных с установкой коронарных стентов, включая стенты с лекарственным покрытием и дилатационные баллоны, такие как Руководящие принципы, опубликованные Европейским обществом кардиологов, Американским кардиологическим обществом, Американской кардиологической ассоциацией и конкретные потребности отдельных пациентов в определении конкретной анти-тромбоцитарной / антикоагулянтной схемы, которая должна использоваться для их пациентов в общей практике.

Пациенты должны соблюдать режим двойной анти-тромбоцитарной терапии (DAPT) в соответствии с последними рекомендациями ACC (Американского кардиологического общества) / AHA (Американской кардиологической ассоциации) / SCAI (Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств) и ESC (Европейского общества кардиологов). Однако при обстоятельствах, когда стандартная продолжительность DAPT противопоказана или должна быть сбалансирована с (высоким риском) кровотечением, медицинский работник и могут рассмотреть возможность раннего прерывания или прекращения DAPT:

- У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС/ACS) квалифицированный медицинский работник может назначить двойную анти-тромбоцитарную терапию на 3 месяца.
- Пациентам со стабильной коронарной артерией (Stable) квалифицированный медицинский работник может назначить двойную анти-тромбоцитарную терапию на 1 месяц

До проведения ЧТКА, если ожидается хирургическая или стоматологическая процедура, требующая раннего прекращения анти-тромбоцитарной терапии, медицинский работник и пациент должны тщательно рассмотреть вопрос о том, применим ли стент и связанная с ним рекомендуемая анти-тромбоцитарная терапия при ЧТКА.

После проведения ЧТКА, если будет рекомендована хирургическая или стоматологическая процедура, риск и польза процедуры следует сопоставить с возможным риском, связанным с преждевременным прекращением анти-тромбоцитарной терапии. Пациентов, которым требуется преждевременное прекращение анти-тромбоцитарной терапии, вызванное значительным кровотечением, следует тщательно контролировать на наличие сердечных заболеваний и, как только они стабилизируются, их анти-тромбоцитарная терапия должна быть возобновлена как можно скорее по усмотрению лечащего медицинского работника ей.



Общее описание клинической процедуры

Использование стента и системы доставки требует передовых навыков ангиопластики медицинского работника. Использование изделия допускается только квалифицированным медицинским работником.

1. Извлечь первичную упаковку из защитной. **Примечание:** Защитная и потребительская упаковки не являются стерильным барьером. Наружная поверхность защитной упаковки НЕ стерильна
2. В асептических условиях медленно извлечь стент COMBO Plus из первичной упаковки для финишной стерилизации и поместить на стерильную поверхность.
3. Снять защитную оболочку и оболочку стента, взявшись за катетер непосредственно проксимально к стенту (в месте проксимального соединения баллона), а другой рукой взять оболочку стента и осторожно сдвинуть ее дистально. **Примечание:** соблюдать осторожность, чтобы не повредить изделие во время его извлечения из оболочки стента. Если во время снятия защитной оболочки и оболочки стента ощущается необычное сопротивление, не использовать это изделие и заменить его другим.
4. Перед использованием стента COMBO Plus все части изделия и совместно используемые изделия должны быть тщательно проверены на наличие дефектов. Осмотреть стент COMBO Plus на наличие изломов или изгибов в доставочном катетере и повреждения стента. Не использовать изделие.

Внимание: Не воздействовать на изделие физической силой, так как это может вызвать смещение / повреждение стента и / или покрытия стента.

5. Использовать стандартные методы и указания производителя для размещения совместно используемых изделий
6. Подготовка системы доставки стента:
 - a. Визуально осмотреть стент на предмет однородности, выступающих стоек и положения концов стента относительно кольцевых маркеров баллона. **Примечание:** Стент должен быть центрирован между кольцевыми маркерами. Не использовать неисправное изделие.
 - b. Удалить воздух из сегмента баллона, выполнив следующие действия:
 - i. Заполнить шприц объемом 20 см³ или устройство накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа) приблизительно 4-мя миллилитрами рекомендованного контрастного вещества и прикрепить шприц объемом 20 см³ или устройство накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа) к коннектору системы доставки. Установить систему доставки так, чтобы проводник и баллон находились в вертикальном положении вниз.
 - ii. Применить отрицательное давление и аспирировать в течение 15 секунд.
Внимание: Не двигайте баллон, так как это может привести к повреждению стента.
Примечание: Если доставочный катетер не поддерживает отрицательное давление, проверить все соединения. Если соединения надежны, но доставочный катетер все еще не поддерживает отрицательное давление, не использовать его. Замените изделие.
 - iii. Медленно выровнять вакуум до нормального состояния, позволяя контрастному веществу заполнить внутреннюю трубку системы доставки.
 - iv. Отсоединить шприц объемом 20 см³ или устройство накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа) от коннектора.
 - v. Удалить весь воздух из цилиндра шприца объемом 20 см³ или устройства накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа).

vi. Повторно подсоединить шприц объемом 20 см³ или устройство накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа) к коннектору. Поддерживать отрицательное давление в баллоне, пока воздух не перестанет возвращаться в изделие.

vii. Медленно сбросить давление в изделии до нормального состояния.

c. Отсоединить шприц объемом 20 см³ (если используется) и подсоединить устройство накачивания с показаниями манометра от 0 до 20 атм (от 0 до 2 МПа) с шагом 1 атм (0,1 МПа) к коннектору для наполнения баллоного катетера, не вводя воздух в систему.

d. **Примечание:** Весь воздух должен быть удален из баллона и вытеснен контрастным веществом до введения в целевой сосуд, в противном случае могут возникнуть осложнения. Повторить этап b при необходимости.

e. Извлечь оболочку стента, потянув за мандрен, и полностью удалить оболочку стента, которая закрывала стент.

f. Промыть проводник, прикрепив шприц, заполненный стерильным гепаринизированным физиологическим раствором, к инструменту для промывки.

g. Вставить инструмент для промывки в коннектор изделия и ввести физиологический раствор в изделие. Промывочный раствор должен быть виден выходящим из Rx порта, расположенного примерно в 25 см от кончика изделия.

Применение стента Combo Plus

1. Смочите весь стент в стерильном гепаринизированном физиологическом растворе, держите стент в растворе 30 секунд. **Примечание:** Не трогайте баллон / стент, так как это может привести к смещению / повреждению стента и / или покрытия.

2. Проверить, чтобы гемостатический клапан был правильно открыт и продвинуть стент COMBO Plus по интродьюсеру к месту лечения.

3. Поместить стент в целевом сосуде, где необходимо установить стент, используя кольцевые маркеры. Стент должен быть центрирован между двумя кольцевыми маркерами.

Внимание: Если в любое время проведения процедуры введения в целевой сосуд изделия или удаления системы доставки стента будет ощущаться необычное сопротивление, следует прекратить процедуру и извлечь все изделия, находящиеся в сосуде совместно.

4. Расширьте стент баллоном. При необходимости, поднимите давление в баллоне или подайте дополнительное давление, чтобы обеспечить полное прилегание стента к стенке артерии. **Примечание:** Не превышать расчетное давление разрыва баллона (см. таблицу 4.1.).

Внимание: Недостаточное расширение стента может привести к недостаточному последующему движению стента по целевому сосуду. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы правильно подобрать размер стента, чтобы обеспечить полное прилегание стента к стенке артерии после сдувания баллона.

5. После расширения стента сдуть баллон и извлечь систему доставки при сохранении положения интродьюсера и отрицательного давления в баллоне.

Внимание: Не начинать извлечение системы доставки, пока баллон не будет полностью сдут. Неполное сдувание баллона может привести к увеличению усилия извлечения системы доставки. Использовать рентгеноскопию для наблюдения за изъятием системы доставки, чтобы гарантировать, что система доставки не зацепится за стент. Если встречается сопротивление, осторожно переместить систему доставки вперед, повернуть и затем осторожно извлечь систему доставки.

6. Используя ангиографию, с или без применения внутрисосудистого ультразвука, подтвердить положение стента внутри артерии и его правильное прилегание к стенке артерии. **Примечание:** Имплантация требует, чтобы стент был в полном контакте со стенкой сосуда, покрывая поражение. Кроме того, оптимальный диаметр должен составлять от 100 до 110% диаметра контрольного сегмента сосуда.

7. Если размер расширенного стента все еще не соответствует диаметру контрольного сегмента сосуда, для дальнейшего расширения стента можно использовать баллон большего размера (для этого используется Катетер предварительной дилатации для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики под высоким давлением, размер которого определяется по необходимому диаметру расширения стента). Расширенные стенты не следует оставлять недорасширенными.

Внимание: Не расширять стент за пределы, указанные в таблице 4.1.

8. После ангиографического подтверждения полного и надлежащего расширения стента извлечь интродьюсер и другие совместно используемые изделия из сосуда, используя выбранный метод.

Внимание: Если в любое время удаления интродьюсера и других совместно используемых изделий будет ощущаться необычное сопротивление, все изделия из сосуда следует удалить как единое целое.

9. Показания, противопоказания, меры предосторожности, предупреждения, информация по безопасности при проведении МРТ, потенциальные осложнения и побочные действия

Показания

Стент COMBO Plus предназначен для использования у пациентов, подходящих для баллонной ангиопластики с симптомами ишемической болезни сердца из-за первичного и / или рестенотического поражений коронарной артерии. Стент COMBO Plus предназначен для лечения атеросклеротических или рестенотических поражений, длина которых меньше номинальной длины стента (см. таблицу 4.3), в коронарных артериях, имеющих диаметр сосудов, сопоставимых с диаметром расширенного стента COMBO Plus (см. таблицу 4.1.) после первоначального наполнения баллона.

Противопоказания

Стент COMBO Plus противопоказан для использования у следующих групп пациентов:

- Пациенты с аллергией на необходимые процедурные препараты или материалы изделия, в том числе покрытие стента.
- Пациенты, которые ранее получали терапевтические антитела мыши и проявляли сенсибилизацию благодаря продуцированию человеческих анти-мышинных антител (НАМА).
- Пациентам, которым противопоказана антитромбоцитарная и / или антикоагулянтная терапия.
- Если считается, что у пациентов имеется поражение, которое препятствует полному надуванию баллона при ангиопластике или правильному размещению стента или устройства доставки.

Меры предосторожности:

- Только квалифицированный медицинский работник, прошедший надлежащую подготовку, должен выполнять имплантацию стента.
- Использование этого изделия должно быть ограничено больницами, где в случае потенциально опасного или опасного для жизни осложнения может быть быстро выполнена операция по шунтированию коронарной артерии.

- Стент COMBO Plus предназначен только для одноразового использования. Ни при каких обстоятельствах стент COMBO Plus или любая его часть не должны подвергаться повторной стерилизации или повторному использованию.
- Все оборудование, необходимое для имплантации этого стента, должно быть тщательно проверено перед использованием на предмет правильного функционирования.
- Не извлекать стент из доставочного катетера, так как удаление может повредить стент и / или привести к смещению стента. Стент COMBO Plus и система доставки предназначены для использования в качестве единого устройства. Стент COMBO Plus не предназначен для установки на другое устройство доставки.
- Следует проявлять особую осторожность, чтобы не касаться и не повредить стент на баллоне. Это наиболее важно при извлечении изделия из упаковки, размещении проводника и продвижении через вращающийся клапан гемостаза и направляющую втулку катетера (данные действия производятся совместно с другими медицинскими изделиями, не входящими в комплект поставки. Все совместно используемые изделия описаны в разделе «совместно используемые изделия»).
- Когда доставочный катетер подвергается воздействию сосудистой системы, им следует манипулировать только под высококачественным рентгеноскопическим наблюдением.
- Если во время манипуляции по установке изделия встречается сопротивление, необходимо определить причину сопротивления, прежде чем продолжить. Чрезмерное манипулирование системой доставки стента может вызвать смещение стента с системы доставки. Не выпрямлять изогнутую внутреннюю трубку; выпрямление изогнутой внутренней трубки может привести к ее поломке.
- Нерасширенный стент следует вводить в коронарные артерии только один раз. Последующее перемещение внутрь и наружу через дистальный конец направляющего катетера не должно выполняться, поскольку стент может быть поврежден при втягивании нерасширенного стента обратно в направляющий катетер.
- Для расширения стента используют смесь контрастных веществ с низкой вязкостью и стерильного физиологического раствора. Не наполнять систему доставки воздухом или газом.
- Давление в баллоне не должно превышать расчетного давления разрыва (см. таблицу 4.1). Для предотвращения избыточного давления необходимо использовать устройства контроля давления.
- Не пытаться перемещать частично расширенный стент. Попытка изменения положения может привести к серьезному повреждению сосуда.
- При повторном пересечении недавно имплантированного стента следует позаботиться о том, чтобы проводник находился внутри сосуда, а не между стентом и стенкой сосуда. В противном случае может произойти непреднамеренное смещение стента, что приведет к неправильному позиционированию.
- Когда для лечения одного сосуда выбирают стенты разных производителей, следует использовать только стенты из материала аналогичного состава.

- Когда возможно, если в последовательных поражениях в одной коронарной артерии устанавливают более чем один стент, наиболее дистальный стент должен быть установлен в первую очередь.
- Не использовать контрастные вещества на масляной основе, органические растворители или спирты; существует вероятность утечки вещества из доставочного катетера, повреждения или потери смазки.
- Это изделие разработано и предназначено только для одноразового использования. НЕ перерабатывать, НЕ стерилизовать и/или НЕ использовать повторно. Повторное использование изделий для одноразового использования создает потенциальный риск заражения пациента или пользователя. Повторное использование может привести к ухудшению функциональных характеристик. Инфицирование и / или ограниченные характеристики изделия могут привести к травме, болезни или смерти пациента.
- Безопасность и эффективность использования стента COMBO Plus не была установлена в следующих группах пациентов:
 - Пациенты с другими стентами с лекарственным покрытием
 - Беременные женщины или женщины, которые имеют детородный потенциал, и которые не используют надлежащую контрацепцию.
 - Пациенты с не устранённым тромбом в месте поражения.
 - Пациенты с диаметром коронарной артерии $<2,5$ мм или $>4,0$ мм.
 - Пациенты с поражениями, локализованными в трансплантатах из подкожной вены, устьевыми поражениями органов, хроническими полными окклюзиями или поражениями в незащищенной левой главной коронарной артерии.
 - Пациенты с диффузным заболеванием или плохим кровотоком дистальнее выявленных поражений.
 - Пациенты с извилистыми сосудами в области обструкции или проксимально к поражению.

Предупреждения

Известно, что использование изделия связано со следующими рисками:

- Тромбоз коронарных артерий или стента
- Увеличение сосудистых осложнений и / или кровотечений (из-за антикоагуляции).
- Увеличение продолжительности пребывания в стационаре относительно продолжительности пребывания только для коронарной баллонной ангиопластики. Настоятельно рекомендуется проводить тщательный выбор пациентов, которым будет установлен стент.
- Инфекция, вторичная по отношению к загрязнению стента, что может привести к тромбозу, псевдоаневризме или разрыву сосуда.
- Имплантация стента может вызвать спазм, тромбоз и / или дистальную эмболизацию. Стент может мигрировать с места имплантации вниз по просвету артерии.
- Чрезмерное растяжение артерии может привести к разрыву и опасному для жизни кровотечению.
- Стент может быть частично расширен в особо стойких поражениях.
- Может произойти смещение стента с поверхности баллона во время расширения и / или миграция с участка после расширения.
- У пациентов с неизвестной гиперчувствительностью к сплаву из нержавеющей стали может возникнуть аллергическая реакция на стент.

- Использование этого изделия может быть связано с повышением чувствительности к мышинным антителам.

Информация по безопасности при проведении МРТ

Доклинические испытания показали, что стент COMBO Plus является условно безопасным при МРТ при одинарной и перекрывающейся длине до 61 мм. Пациента с этим устройством можно безопасно сканировать в системе МР, если выполняются следующие условия:

- Статическое магнитное поле только 1,5 и 3,0 Тесла.
- Максимальное пространственное градиентное магнитное поле 720 Гаусс/см(7,2 Т/м) или менее.
- Усредненная удельная скорость поглощения излучения организмом человека (SAR), регистрируемая системой МРТ, составляет 2 Вт/кг (нормальный рабочий режим). Ожидается, что в течение 15 минут непрерывного сканирования при вышеуказанных условиях температура стента COMBO Plus повысится на 5,3 °С.

Во время доклинического испытания артефакт изображения, вызываемый изделием, расширяется приблизительно на 11 мм от стента COMBO Plus, когда изображение получается с помощью последовательности импульсов градиент-эхо в системе МРТ 3,0 Тл. Артефакт затеняет просвет изделия.

Индукированный нагрев при МРТ

Индукированный нагрев Combo Plus оценивалось на МР-системе GE Signa HDxt 3,0Т на образцах, описанных в таблице ниже. Максимальное повышение температуры (5,3°С) было обнаружено для наложенных стентов общей длиной 51 мм (230-232-11 и 230-332-11 с наложением 5 мм). Результаты испытаний представлены в таблице ниже.

Таблица 15.1. Образцы и показатели

Образцы	Максимальное повышение температуры (°С)				
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5
230-332-11	3.3	2.0	3.1	1.5	-
230-132-11 и 230-332-11с 5 мм наложением (общая длина 41 мм)	3.2	2.7	1.7	3.1	1.0
230-232-11 и 230-332-11 с 5 мм наложением (общая длина 51 мм)	5.2	1.9	1.9	5.3	1.0
230-332-11 и 230-332-11 с 5 мм наложением (общая длина 61 мм)	4.0	2.5	2.5	4.1	0.8

В условиях МРТ сканирования ожидается, что максимальное повышение температуры стента составит 5,3°С после 15 минут непрерывного сканирования. Наблюдаемое повышение температуры (с учетом наихудшего варианта длины наложения и технических характеристики МРТ) считается приемлемым для использования данного изделия в условиях непрерывного кровотока при использовании изделия в качестве имплантата.

МРТ не влияет на лекарственное средство и антитела.

Потенциальные осложнения и побочные действия

Потенциальные осложнения и побочные действия, которые могут быть связаны с процедурами чрескожного коронарного лечения, включая использование этого изделия, включают, следующее:

- Острое или подострое закрытие коронарной артерии
- Аллергические реакции на сплав нержавеющей стали или контрастное вещество
- Аневризма / псевдоаневризма
- Аритмии, включая фибрилляцию желудочков



- Артериовенозный свищ
- Тампонада сердца
- Спазм коронарных артерий
- Тромбоз коронарных артерий или стента
- Рассечение, перфорация, разрыв или повреждение коронарного сосуда
- Смерть
- Дистальная эмболизация стента
- Лекарственные реакции, включая реакции на антиагреганты/антикоагулянты или контрастные вещества.
- Экстренная операция аортокоронарного шунтирования
- Сбой во время доставки стента
- Лихорадка
- Осложнения кровотечения или кровотечения, которые могут потребовать переливания
- Гипотония/Гипертония
- Иммунологическая реакция на мышинные антитела
- Инфицирование
- Ишемия/инфаркт миокарда
- Периферическая ишемия
- Отказ почек
- Рестеноз стентированного сегмента
- Шок / отек легких
- Стабильная или нестабильная стенокардия
- Миграция стента
- Инсульт/острое нарушение мозгового кровообращения
- Реваскуляризация целевого сосуда и / или поражения
- Полная окклюзия коронарной артерии
- Сосудистые осложнения, включая гематому, псевдоаневризму или кровоизлияние в месте введения, которые могут потребовать восстановления сосуда.

9. Условия транспортировки, хранения и эксплуатации

Изделия транспортируются всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на данном виде транспорта в соответствии с условиями:

Условия транспортирования: Изделие следует транспортировать при температуре воздуха от +5°C до +40°C при относительной влажности от 35% до 65% (неконденсирующаяся) и атмосферном давлении 500 – 1060 гПа.

Условия хранения: Изделие следует хранить при температуре воздуха +5- +25°C при относительной влажности до 80% при 25 °C и атмосферном давлении 500 – 1060 гПа.

Допустимое повышение температуры хранения максимум до +40°C недлительное время.

Условия эксплуатации: температура от +32°C до +42°C при относительной влажности не более 100% (неконденсирующаяся) и атмосферном давлении 500 – 1060 гПа.

Хранить изделие в упаковке производителя в сухом, чистом месте, вдали от источников тепла и прямых солнечных лучей, при контролируемой температуре. Срок хранения указан на маркировке каждого изделия.

Изделие на всех участках технологического процесса его использования не должно подвергаться перепадам температуры, превышающим установленные для него значения показателей.

На всех участках перемещения изделия в процессе эксплуатации должны быть исключены удары или любое другое механическое воздействие вызывающие его повреждение и разрушение

10. Сведения о стерильности изделия

Изделие поставляется стерильным. Параметры стерилизации: газовый метод стерилизации (окись этилена).

Повторная стерилизация изделия запрещена. Повторное применение запрещено.

Не использовать в случае повреждения упаковки, или если она открыта. Использовать до даты «Использовать до», указанной на упаковке.

11. Первичный осмотр перед эксплуатацией

Не используйте поврежденное изделие. Не используйте изделия в случае открытой или поврежденной первичной упаковки для финишной стерилизации или защитной упаковки. Не используйте изделие с истекшим сроком годности.

Срок годности – 18 месяцев. Срок сохранения стерильности- 18 месяцев

12. Сведения о ремонте и обслуживании изделия

Изделие поставляется стерильным и является одноразовым. Ремонту и обслуживанию не подлежит.

13. Сведения об утилизации

Утилизацию изделия проводить в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 для отходов класса Б (эпидемиологические опасные отходы). После аппаратных способов обеззараживания с применением физических методов и изменения внешнего вида отходов, исключающего возможность их повторного применения, отходы классов Б могут накапливаться, временно храниться, транспортироваться, уничтожаться и захораниваться совместно с отходами класса А (эпидемиологические безопасные отходы, по составу приближенные к ТБО). Упаковка обеззараженных медицинских отходов классов Б должна иметь маркировку, свидетельствующую о проведенном обеззараживании отходов. При неиспользовании изделия, повреждения первичной упаковки для финишной стерилизации истечении срока хранения утилизацию проводить в соответствии с СанПиН 2.1.3684-21 для отходов класса А.

14. Гарантии

Производитель гарантирует соответствие Стента коронарного баллоно-расширяемого выделяющего сиролimus с покрытием из антител CD34 на системе доставки Combo Plus заявленным требованиям при условии соблюдения потребителем правил транспортирования, хранения, эксплуатации. Гарантия не распространяется, если изделие используется не по назначению.

Срок годности – 18 месяцев. Срок сохранения стерильности- 18 месяцев

Производитель

OrbusNeich Medical B.V. («ОрбусНих Медикал Б.В»), Нидерланды, Drs. W. van Royenstraat 5, 3871AN Hoevelaken, the Netherlands

Tel.: +3133.254.1150

info@orbusneich.com

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Компания «БиВи»

129085, г. Москва, Проспект Мира, дом 101, стр. 1, пом. 17

Тел: 7 (499)2816768 Эл. адрес: tatiana.nosova@beawire.com

LEGALIZATION OF THE SIGNATURE

Seen for legalization of the signature of Mr Wouter Johan Arnold Roelofs, born in Oldenzaal, The Netherlands, on May 16th, 1974.

This is only a statement about the signature and not about any authorization to sign on behalf of the company.

The meaning of this authentication is strictly limited to establishing the identity and the statement about the signature. As such, no opinion is given on the contents and other aspects of the attached documents.

By me, mr. Ritske Teade van der Weij, notary residing at Nijkerk, The Netherlands.

Nijkerk, October 18th 2023.



(mr. R.T. van der Weij)



ОДОБРЕНО

Старший менеджер по поставкам и
Официальный представитель

Рулофс, Воутер Йохан Арнольд

17.10.2023 г.

/подпись/

Печать: ОРБУСНИХ МЕДИКАЛ Б.В.
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

ЛЕГАЛИЗАЦИЯ ПОДПИСИ

Настоящим легализую подпись г-на Воутер Йохан Арнольд Рулофс, место и дата рождения: Олдензал, Нидерланды, 16 мая 1974 г.

Заявление касается только подписи и не относится к какому-либо разрешению ставить подпись от имени компании.

Значение данной аутентификации строго ограничено установлением личности и заявлением о подписи. Таким образом, не высказывается никакого мнения о содержании и других особенностях прилагаемых документов.

Мной, г-ном Ритске Теаде ван дер Вейдж (Ritske Teade van der Weij), нотариуса, проживающего в Нейкерке, Нидерланды.

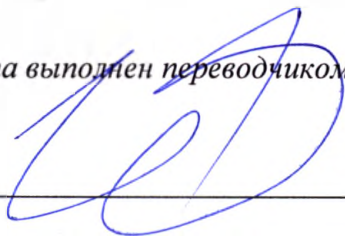
Нейкерк, 18 октября 2023 г.

/подпись/

(г-н Ритске Теаде ван дер Вейдж)

Печать: [Г-н Р.Т. ван дер Вейдж, нотариус в Нейкерке]

Перевод данного текста выполнен переводчиком Юдиным Юрием Константиновичем.



Российская Федерация

Город Москва.

Двадцать четвертого октября две тысячи двадцать третьего года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую, подлинность подписи переводчика Юдина Юрия Константиновича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2023-

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп. 53-3444



Е.Е. Прокошенкова



Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 17 лист (-а,-ов).

Е.Е. Прокошенкова

