

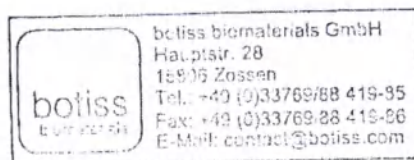
Beiglaubigte Abschrift

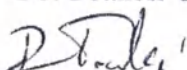
«Утверждаю»

«I certify»

Управляющий директор
«Ботисс биоматериалс ГмбХ»
Dr. Drazen Tadic

Managing Director
botiss biomaterials GmbH
Dr. Drazen Tadic




20.10. 2023 г.

Инструкция по применению
Материал из бычьей кости для заполнения костных дефектов с гиалуроновой
кислотой cerabone® plus

Instructions for use
cerabone® plus natural bovine bone substitute material with hyaluronate for filling of bone
defects

cerabone® plus**INSTRUCTIONS FOR USE**

Manufacturer:
 botiss biomaterials GmbH
 Hauptstraße 28
 15806 Zossen, Germany
 Tel.: +49 33769 / 88 41 985
 Fax: +49 33769 / 88 41 986
www.botiss.com



Rev: B01CBp-04RU/2023-10

Material

Hydroxyapatite ceramic (cerabone® granules) with the excipient sodium hyaluronate.

Composition

1 cm³ ceramic is equivalent to an average of 0.6 - 1.1 g hydroxyapatite (pentacalcium hydroxide [tris] phosphate), depending on the porosity of the ceramic.

The granules are provided in the form of an interconnecting macroporous and microporous hydroxyapatite ceramic, which is manufactured from bovine spongiosa in a high-temperature process (T > 1200 °C) lasting several hours. The macroporosity of the ceramic is in the range of 65 – 80 Vol.% and the pore width is in the range of approximately 100 - 1500 µm.

Other components

According to the specification and ASTM standard (F 1185-03), the granules contain permissible proportions of, e.g., other calcium phosphates and trace elements. Sodium hyaluronate of non-animal origin is used as an excipient. It is obtained biotechnologically by fermentation.

Dosage forms and contents

REF	Granule size	Volume
1810	0,5 - 1,0 mm	1 x 0,5 ml
1811	0,5 - 1,0 mm	1 x 1,0 ml
1820	1,0 - 2,0 mm	1 x 0,5 ml
1821	1,0 - 2,0 mm	1 x 1,0 ml

The sterile bone substitute material is delivered in a double blister.

Completeness:

The cardboard box contains a material of the appropriate size and volume – 1 pc., instructions for use - 1 pc. and patient labels – 4 pcs.

Material class

Bone substitute material made of calcium phosphate ceramic

Responsible manufacturer

botiss biomaterials GmbH, Hauptstraße 28, 15806 Zossen, Germany

Intended use

cerabone[®] plus is intended for the permanent filling or reconstruction of aseptic bone defects and for volume augmentation in autologous spongiosa transplantation in dental, oral and maxillofacial surgery.

Indications

- Alveolar ridge augmentation/reconstruction
- Filling of bone defects (including after root resection, apicoectomy or cystectomy)
- Filling of extraction sockets to support alveolar ridge preservation
- Sinus floor elevation
- Filling of periodontal bone defects
- Filling of extraction sockets as part of immediate implantations
- Filling of peri-implant bone defects

Mode of action

cerabone[®] plus consists of a hydroxyapatite ceramic (cerabone[®] granules) and the excipient sodium hyaluronate. The contained sodium hyaluronate is a very hygroscopic material. Due to this property of the material, a viscous solution forms upon contact with aqueous solutions, which, following hydration and careful mixing, leads to the granules being bound into a connected mass with malleable texture. This improves handling and facilitates the application of the material to the bone defect. After application, the sodium hyaluronate is rapidly degraded in the human body (within less than 2 (two) weeks). The granules have a structure of interconnecting macro and micro pores. Due to the porous structure, it serves as a scaffold for blood vessels and regenerative cells after implantation, thereby supporting bone regeneration. The bone substitute material is integrated into the newly forming bone within about 6-9 months. The granulate is a volume-stable material that is not or only very slowly resorbed by the body. It is therefore very well suited for the permanent filling or reconstruction of aseptic bone defects.

Dosage instructions, method and duration of administration

cerabone[®] plus must be hydrated before use (see table below). **Approx. 0.5 ml of liquid (corresponds to about 10 - 12 drops) must be added to 1 ml of bone substitute material.** Hydration can be performed with sterile saline solution or patient blood.

Hydration Protocol

REF	Granule size	Volume	Hydration with
1810	0.5 - 1.0 mm	0.5 ml	approx. 0.25 ml liquid
1811	0.5 - 1.0 mm	1.0 ml	approx. 0.5 ml liquid
1820	1.0 - 2.0 mm	0.5 ml	approx. 0.25 ml liquid
1821	1.0 - 2.0 mm	1.0 ml	approx. 0.5 ml liquid

After adding the liquid, it should be mixed thoroughly with the material until it forms a connected mass with a malleable texture that can be applied. Insufficient or excessive liquid can result in a failure to form the described texture or a loss thereof. If the product appears dry following hydration and no connected mass has formed, additional saline solution can be added dropwise and mixed with the product until the desired texture is obtained. When working with autologous bone, harvested bone chips can be added to cerabone[®] plus before hydration is performed. In this case, the amount of liquid to be added may vary. The material does not harden.

Amount and frequency of administration

The amount of bone substitute material depends on the size of the bony defect. cerabone[®] plus is intended for single use and is implanted during the surgical procedure. The hydroxyapatite ceramic is intended for permanent implantation in the patient.

The maximum dose is 17 ml.

Method and time of administration

The prerequisite for successful use is the stable implantation of cerabone® plus into a vital, well-perfused bone bed with moderate biomechanical stress. cerabone® plus is particularly suitable for filling cancellous bone defects and should always be implanted in direct, preferably all-round contact with the natural bone. Excessive liquid at the augmentation site, i.e. in case of profuse bleeding, may reduce the handling of the bone substitute material during application and its adaptation to the defect. It is recommended to remove excess liquid from the defect site prior to the application.

In order to ensure stable implantation, the bone defect should be filled up with cerabone® plus as completely as possible. The implant bed is prepared by freshening the adjacent bone. Each surgical procedure is determined by the location and the type and extent of the bone defect. The goal of stable intraosseous implantation is a direct bony contact between the ceramic and the natural bone without any intermediate connective tissue layer. The interconnecting porous structure of the cerabone® plus granules ensures their function as an osteoconductive matrix and/or scaffold for the ingrowth of new bone, so that a solid bond can develop between the granules and the adjacent bone.

To support bony regeneration, cerabone® plus and the augmentation area should be covered with a barrier membrane for guided bone regeneration (GBR) and guided tissue regeneration (GTR). Any macro- or microparticles that may have split off into the soft tissue at implantation are to be removed.

After augmentation with cerabone® plus, a healing time of about 6-9 months should be allowed before inserting the implant.

Contraindications

Absolute contraindications

- Acute and chronic flord infections in the implant area

Relative contraindications

- Severe endocrine bone diseases
- Severe metabolic bone disorders
- Pre-existing therapy with glucocorticoids, mineralocorticoids and drugs that interfere with the calcium metabolism (e.g. calcitonin)
- Severe or poorly controlled diabetes mellitus
- Immunosuppressive therapy
- Malignant tumour diseases (due to more difficult X-ray diagnostics of tumour recurrences in the implant area)

Side effects and potential complications

A successful result may not always be achieved. A surgical error, certain medical circumstances or failure of the bone substitute material may require a secondary operation to remove or replace the introduced bone substitute material.

Potential complications which may occur with any surgery include transient discomfort or pain, swelling at the surgical site, flap sloughing, bleeding, wound dehiscence, local inflammation, infection, bone loss, or dental implant loss. Potential complications of an augmentation procedure may include material displacement, perforation of mucous and soft tissues, fast material resorption, insufficient material integration or insufficient bone formation.

The hydroxyapatite ceramic in cerabone® plus is manufactured in a high temperature sintering process lasting several hours at temperatures of > 1200°C. This high temperature processing results in all organic components, including potential infectious agents such as prions¹, being eliminated (deproteinization), so that the risk of occurrence of allergic side effects or rejection reactions is

reduced to a minimum.

Allergic reactions or symptoms of intolerance to the sodium hyaluronate in cerabone[®] plus are extremely rare but cannot be ruled out.

Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authorities.

Notes

Hydroxyapatite ceramics have proven to be very well-tolerated (biocompatible) bone substitute materials, both in vitro (cell tests) and in vivo (experimental, clinical). Experimental mutagenicity/genotoxicity studies did not indicate the presence of any mutagenic/genotoxic properties.

In the scientific literature, hydroxyapatite ceramics are generally considered to be non-resorbable. They are radiopaque. The ceramic does not pose any safety risk in a nuclear magnetic resonance imaging environment.

It gives no signal in magnetic resonance imaging and can, if required, be imaged only by means of special methods (STIR sequence, contrast medium administration).

cerabone[®] plus consists of a hydroxyapatite ceramic (cerabone[®] granules) and hyaluronate, which is added as an excipient to improve the handling of the bone substitute. This characteristic of cerabone[®] plus, which is caused by the water-binding activity of hyaluronate, has been verified by usability tests and clinical trying. Based on the clinical data of cerabone[®] plus, there is no evidence for a metabolic, immunological or pharmacological effect of the contained hyaluronate. Nevertheless, published preclinical data on the device has demonstrated a potential beneficial effect on regenerative cells types and angiogenesis, which is attributed to the contained hyaluronate, however, with the exact underlying mechanisms being unknown.

Use during pregnancy and lactation

No studies are available on the use of cerabone[®] plus during pregnancy or while breastfeeding, or on its effect on human fertility. Before using cerabone[®] plus, the treating physician must therefore evaluate the possible risks to the child against the benefits for the mother on a case by case basis.

Use in children and the elderly

There have been no investigations into the use of cerabone[®] plus in children. No special precautions for use have to be considered in elderly people.

Precautions for use and warnings

It is recommended to check the correct implantation with appropriate medical imaging procedures.

Interactions with other medicinal products

Apart from those listed under Contraindications, no interactions with medicinal products or other medical devices are known to date.

Duration of use

The hydroxyapatite ceramic is intended for permanent (life-long) implantation. The excipient is broken down enzymatically after the implantation.

Operational conditions

cerabone[®] plus should only be used by doctors who are familiar with surgical intervention techniques in dental, oral and maxillofacial surgery.

Ambient temperature 22±10°C

Relative humidity not controlled

Atmospheric pressure not controlled
 Implantable product: internal environment of the body
 Temperature from 32 °C to 42 °C
 A relative humidity of 100 %

Removal and replacement

Replacement is not required, the auxiliary substance is degraded after implantation.
 If removal is necessary (for example, in case of infection or other complications of the healing process), complete removal of the implant should be ensured and thorough surgical treatment of adjacent tissues should be performed to obtain a well vascularized surface.

Shelf life

The expiry date is printed on the folding box as well as on the secondary and primary packaging. cerabone[®] plus must no longer be used after the stated expiry date.

Restrictions or loss of usability even prior to expiration date

If the primary packaging (inner blister) or the secondary packaging (outer blister) is damaged, the sterility of the bone substitute material is no longer guaranteed. In such case, cerabone[®] plus must no longer be used.

The contents of unused, but opened or damaged packaging must not be re-sterilized and are to be discarded.

Storage

cerabone[®] plus should be stored in a dry place, protected from light exposure, at a temperature between +5°C and +25°C. Avoid any contact with heat sources and/or storage in direct sunlight, as this can cause damage to the packaging and thus a loss of sterility.

Transportation

Packed by the manufacturer devices are transported by all modes of transport in closed vehicles in accordance with the rules of carriage of goods, operating in each mode of transport.

- Lower temperature limit: - 20°C, for a maximum of 5 days
- Upper temperature limit: + 40°C, for a maximum of 72 h.

Sterilization procedure

cerabone[®] plus is provided sterile in a double blister. The contents of both the inner blister and those of the outer blister are sterile and are contained in a non-sterile outer cardboard box. Gamma rays are used for sterilization.

Safe disposal

Any remaining product residues are to be disposed of with the practice or hospital waste. Products with expired shelf life are classified as medical waste of class according to SanPiN 2.1.3684-21 and must be disposed of accordingly. After contact with the patient's body, the components of the product should be considered medical waste of class B according to SanPiN 2.1.3684-21 and disposed of accordingly.

Date of revision of the text

10/2023

Symbols used

STERILE R	Sterilized using irradiation
LOT	Batch code

	Catalogue number
	Manufacturer
	Do not re-use
	Do not re-sterilize
	Do not use if package is damaged
	Consult instructions for use
	Use-by date
	Temperature limit
	Keep away from sunlight
	Keep dry
	Conformity mark
	Registered trademark

Any serious adverse reactions observed during or after clinical application, which may be linked to cerabone[®] plus, should be immediately reported to:

botiss biomaterials GmbH

Hauptstraße 28, 15806 Zossen, Germany

Tel.: +49 33769 88 41 985

Fax: +49 33769 88 41 986

Email: Siba@botiss.com

Warranty

botiss biomaterials GmbH guarantees the Buyer that "cerabone[®] plus" (the product) purchased by the Buyer does not have material and quality defects at the time of delivery to the Buyer. The company "botiss biomaterials GmbH" does not give any guarantee (direct, indirect or statutory) to products that underwent a non-standard mechanical loading, storage in improper conditions, inappropriate usage/misuse, incorrect or negligent application, improper testing, usage in conjunction with other products or components other than those for which "cerabone[®] plus" (the product) has been developed, or underwent a usage in a way or in medical procedures which are not intended for this product. Guarantee claims must be made without delay. Any guarantee claim is limited to the replacement of the defective product(s) and payment of shipping charges to the Buyer of the replaced product(s). In particular, "botiss biomaterials GmbH" does not compensate any additional components, tools, treatment costs and other costs and expenses happened due to or in connection with the replacement of the defective product to the Buyer or the patient.

Manufacturer's authorized representative:

Botiss Plus Ltd.,

Russia, St Peterburg, 194291, Lunacharskogo pr. 47, Lit. A

Tel. +7812558-15-15

cerabone[®] plus natural bovine bone substitute material with hyaluronate for filling of bone defects complies with the following standards as far as applicable

DIN EN 556-1	Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated "STERILE" - Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices
DIN EN 1041	Information supplied by the manufacturer of medical devices
DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1)	Medical devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DIN EN ISO 7405	Dentistry - Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry
DIN EN ISO 10993-1	Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
DIN EN ISO 10993-2	Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
DIN EN ISO 10993-3	Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DIN EN ISO 10993-5	Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DIN EN ISO 10993-6	Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
DIN EN ISO 10993-9	Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
DIN EN ISO 10993-10	Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
DIN EN ISO 10993-11	Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
DIN EN ISO 10993-12	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DIN EN ISO 10993-17	Biological evaluation of medical devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
DIN EN ISO 10993-18	Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
DIN EN ISO 11137-1	Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
DIN EN ISO 11137-2	Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose
DIN EN ISO 11137-3	Sterilization of health care products - Radiation - Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control
DIN EN ISO 11607-1	Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
DIN EN ISO 11607-2	Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
DIN EN ISO 11737-1	Sterilization of health care products - Microbiological methods - Part 1: Determination of a population of microorganisms on products
DIN EN ISO 11737-2	Sterilization of health care products - Microbiological methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process
DIN EN ISO 13485	Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
DIN EN ISO 14630	Non-active surgical implants - General requirements

DIN EN ISO 14644-1	Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration
DIN EN ISO 14644-2	Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration
DIN EN ISO 14644-3	Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Test methods
DIN EN ISO 14644-5	Cleanrooms and associated controlled environments - Part 5: Operations
DIN EN ISO 14644-8	Cleanrooms and associated controlled environments - Part 8: Classification of air cleanliness by chemical concentration
DIN EN ISO 14698-1	Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control - Part 1: General principles and methods
DIN EN ISO 14698-2	Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control - Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data
DIN EN ISO 14971	Medical devices - Application of risk management to medical devices
DIN EN ISO 15223-1	Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
ISO 22442-1	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives - Part 1: Application of risk management
ISO 22442-2	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives - Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
DIN EN ISO 22442-3	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives - Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
ISO/TS 10993-19	Biological evaluation of medical devices - Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
ISO/TS 10993-20	Biological evaluation of medical devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
ISO 13779-3	Implants for surgery - Hydroxyapatite - Part 3: Chemical analysis and characterization of crystallinity ratio and phase purity
ISO 20417	Medical devices - Information to be supplied by the manufacturer
ASTM D4169	Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems
ASTM D7386	Standard Practice for Performance Testing of Packages for Single Parcel Delivery Systems
ASTM F1929	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM F1980	Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices
ASTM F 2347	Standard Guide for Characterization and Testing of Hyaluronan as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue Engineered Medical Product Application
ASTM F88/F88M	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials

Specification device:

Specification	Acceptance criteria
---------------	---------------------

Appearance and content of packaging	Ok, complete
Appearance product	White to yellowish or reddish granules in a white / almost white powder or granules
Grain size hydroxy apatite ceramic	0.5-1.0 mm 1.0-2.0 mm
Quantity hydroxy apatite ceramic	0.5 ± 0.2 ml 1.0 ± 0.1 ml
Quantity sodium hyaluronate	118.8 ± 18.8 mg 237.5 ± 37.5 mg
Molecular weight of sodium hyaluronate	1.90–2.10 MDa
Concentration of sodium hyaluronate	95.0-105.0 %
Intrinsic viscosity of sodium hyaluronate	2.430-2.600 m ³ /kg
Consistency, texture (after hydration)	Connected mass with malleable texture
Volumetric porosity	45%-85%
Pore width	100-1500 µm
Compressive strength	> 1.5 MPa
pH value	<11
pH value (in TRIS buffer)	Around 7.4
Sterility	Sterile
Endotoxin content	<20 I.U. / product
Bioburden (prior sterilisation)	≤100 CFU / product

cerabone® plus

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**Производитель:**

«ботисс биоматериалс ГмбХ» (botiss biomaterials GmbH)

Хауптштрассе 28, 15806 Цоссен, Германия

(Hauptstraße 28, 15806 Zossen, Germany)

Тел.: +49 33769 / 88 41 985

Факс: +49 33769 / 88 41 986

www.botiss.com

Ред.: B01CBp-04RU/октябрь 2023 г.

Материал

Керамический материал на основе гидроксиапатита (гранулы cerabone®) с добавлением гиалуроната натрия в качестве вспомогательного вещества.

Состав

В зависимости от пористости, 1 см³ керамического материала содержит в среднем от 0,6 до 1,1 г гидроксиапатита (пентакальция гидроксид-трифосфата).

Гранулы представляют собой керамический материал на основе гидроксиапатита со взаимосвязанной макропористой и микропористой структурой, изготавливаемый из бычьей губчатой кости в процессе высокотемпературной обработки ($T > 1200\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение нескольких часов. Макропористость керамического материала составляет 65-80 % объема, а ширина пор находится в диапазоне приблизительно 100-1500 мкм.

Другие компоненты

В соответствии со спецификацией и стандартом ASTM (F 1185-03) гранулы содержат допустимые количества других веществ, таких как прочие фосфаты кальция и микроэлементы. В качестве вспомогательного вещества используется гиалуронат натрия неживотного происхождения. Получен биотехнологическим путем – ферментацией.

Дозированные формы и содержимое упаковки

Артикул	Размер гранул	Объем
1810	0,5 - 1,0 мм	1 x 0,5 мл
1811	0,5 - 1,0 мм	1 x 1,0 мл
1820	1,0 - 2,0 мм	1 x 0,5 мл
1821	1,0 - 2,0 мм	1 x 1,0 мл

Стерильный костнозамещающий материал поставляется в двойном блистере.

Комплектность:

В картонную коробку уложен материал соответствующего размера и объема – 1 шт., инструкция по применению - 1 шт. и этикетки пациента – 4 шт.

Класс материала

Костнозамещающий материал из керамики на основе фосфата кальция.

Официальный производитель

«ботисс биоматериалс ГмбХ», Хауптштрассе 28, 15806 Цоссен, Германия

Назначение

Изделие cerabone® plus предназначено для постоянного заполнения или реконструкции асептических дефектов кости и для увеличения объема при аутологичной трансплантации губчатой ткани в стоматологической, оральной и челюстно-лицевой хирургии.

Показания к применению

- Аугментация/реконструкция альвеолярного гребня
- Заполнение костных дефектов (в том числе после резекции корня, удаления верхушки корня зуба или кист)
- Заполнение постэкстракционных лунок для сохранения альвеолярного гребня
- Синус-лифтинг
- Заполнение периодонтальных костных дефектов
- Заполнение постэкстракционных лунок в рамках процедуры немедленной имплантации
- Заполнение периимплантанных костных дефектов

Механизм действия

Изделие cerabone® plus состоит из керамического материала на основе гидроксиапатита (гранулы cerabone®) и вспомогательного вещества гиалуроната натрия. Присутствующий в составе гиалуронат натрия является очень гигроскопичным материалом. Благодаря этому свойству при контакте материала с водными растворами образуется вязкий раствор, а затем после гидрогенизации и тщательного перемешивания гранулят связывается в когезионную массу с гибкой структурой. Это облегчает работу с материалом и его нанесение на костный дефект. После применения гиалуронат натрия быстро деградирует в организме человека (менее чем 2 (двух) недели). Гранулы имеют взаимосвязанную макро- и микропористую структуру. Благодаря пористой структуре изделие образует каркас для кровеносных сосудов и регенеративных клеток после имплантации, тем самым способствуя регенерации кости. Интеграция костнозамещающего материала в новообразовавшуюся кость происходит в течение примерно 6-9 месяцев.

Гранулят представляет собой устойчивый по объему материал, который не резорбируется в организме или резорбируется очень медленно. Поэтому он очень хорошо подходит для постоянного заполнения или реконструкции асептических дефектов кости.

Инструкции по дозировке, способ и продолжительность применения

Перед использованием гранулы cerabone® plus необходимо увлажнить (см. Таблицу ниже).

Приблизительно 0,5 мл жидкости (соответствует примерно 10-12 каплям) необходимо добавить к 1 мл материала, заменяющего кость.

Гидратация может быть выполнена стерильным физиологическим раствором или кровью пациента.

Метод гидратации

Артикул	Размер гранул	Объем	Увлажнение с помощью
1810	0,5 - 1,0 мм	0,5 мл	приблизительно 0,25 мл жидкости
1811	0,5 - 1,0 мм	1,0 мл	приблизительно 0,5 мл жидкости
1820	1,0 - 2,0 мм	0,5 мл	приблизительно 0,25 мл жидкости
1821	1,0 - 2,0 мм	1,0 мл	приблизительно 0,5 мл жидкости

После добавления жидкости материал следует тщательно перемешать, пока не образуется вязкая масса с податливой консистенцией, пригодная для нанесения. При недостаточном или избыточном количестве жидкости необходимой консистенции достичь не удастся.

Если после увлажнения материал кажется сухим, а связная масса не образовалась, можно по каплям добавлять дополнительное количество физиологического раствора и смешивать его с изделием до получения желаемой консистенции. При работе с аутологичной костью собранную костную крошку можно добавлять в cerabone® plus перед проведением гидратации. В этом случае количество добавляемой жидкости может варьироваться. Материал не затвердевает.

Количество и частота применения

Количество костозамещающего материала зависит от размера костного дефекта. Материал cerabone® plus предназначен для однократного применения и имплантируется во время хирургической процедуры. Керамический материал на основе гидроксиапатита предназначен для постоянной имплантации пациенту. Максимально допустимая доза 17 мл.

Способ и время применения

Необходимым условием успешного использования является стабильная имплантация cerabone® plus в жизнеспособное, хорошо перфузируемое костное ложе с умеренной биомеханической нагрузкой. Изделие cerabone® plus особенно подходит для заполнения дефектов губчатой кости и всегда должно имплантироваться при прямом, предпочтительно всестороннем контакте с естественной костью. Перед нанесением рекомендуется удалить излишки жидкости с места дефекта. Избыток жидкости в месте аугментации, т.е. в случае обильного кровотечения, может затруднить обращение с материалом-заменителем кости во время наложения и его адаптацию к дефекту.

Чтобы обеспечить стабильную имплантацию, дефект кости должен быть заполнен cerabone® plus как можно полнее. Ложе имплантата подготавливается путем освежения прилегающей кости. Каждая хирургическая процедура определяется местоположением, типом и протяженностью костного дефекта.

Целью стабильной внутрикостной имплантации является прямой костный контакт между керамическим материалом и естественной костью без какого-либо промежуточного слоя соединительной ткани. Благодаря взаимосвязанной пористой структуре гранулы cerabone® plus служат в качестве остеокондуктивной матрицы и/или каркаса для врастания новой кости, что позволяет образоваться прочной связи между гранулами и соседней костью.

Чтобы обеспечить успешную регенерацию кости, cerabone® plus и область аугментации должны быть покрыты барьерной мембраной для направленной регенерации кости (GBR) и направленной регенерации тканей (GTR).

Любые макро- или микрочастицы, которые могли отколоться в мягкие ткани при имплантации, должны быть удалены. Период заживления после аугментации с помощью cerabone® plus и перед установкой имплантата должен составлять примерно 6-9 месяцев.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания

- Острые и хронические воспалительные инфекции в области имплантата

Относительные противопоказания

- Тяжелые эндокринные заболевания костей
- Тяжелые метаболические нарушения костной ткани

- Ранее проводившаяся терапия глюкокортикоидами, минералокортикоидами и препаратами, которые нарушают метаболизм кальция (например, кальцитонин)
- Тяжелый или плохо контролируемый сахарный диабет
- Иммуносупрессивная терапия
- Злокачественные опухолевые заболевания (из-за более сложной рентгенодиагностики рецидивов опухоли в области имплантата)

Побочные эффекты и потенциальные осложнения

Успешный результат не всегда может быть достигнут. Хирургическая ошибка, определенные медицинские обстоятельства или дефект материала-заменителя кости могут потребовать повторной операции по удалению или замене введенного материала-заменителя кости.

Потенциальные осложнения, которые могут возникнуть при любой операции, включают кратковременный дискомфорт или боль, отек в месте операции, отторжение лоскута, кровотечение, расхождение раневых швов, местное воспаление, инфекцию, потерю костной массы или потерю зубного имплантата. Потенциальные осложнения процедуры аугментации могут включать смещение материала, перфорация слизистой и мягких тканей, быструю резорбцию материала, недостаточную интеграцию материала или недостаточное формирование кости.

Гидроксиапатитовая керамика в cerabone[®] plus изготавливается в процессе высокотемпературного спекания, длящегося несколько часов при температуре > 1200°C. В результате такой высокотемпературной обработки все органические компоненты, включая потенциальные инфекционные агенты, такие как прионы¹, удаляются (депротеинизация), таким образом, риск возникновения аллергических побочных эффектов или реакций отторжения сводится к минимуму.

Аллергические реакции или симптомы непереносимости гиалуроната натрия в составе cerabone[®] plus встречаются крайне редко, но исключать их нельзя.

О любом серьезном инциденте, произошедшем в связи с изделием, следует сообщать изготовителю и компетентным органам.

Примечания

Хорошая переносимость (биосовместимость) керамических костнозамещающих материалов на основе гидроксиапатита подтверждена как исследованиями *in vitro* (клеточный анализ), так и *in vivo* (экспериментальные, клинические исследования). Экспериментальные исследования мутагенности/генотоксичности не выявили наличия каких-либо мутагенных/генотоксических свойств.

В научной литературе керамические материалы на основе гидроксиапатита обычно рассматриваются как нерезорбируемые. Они являются рентгеноконтрастными. Керамический материал не представляет никакого риска для безопасности в среде ядерно-магнитной резонансной томографии. Он не создает сигнала при магнитно-резонансной томографии и может, при необходимости, визуализироваться только с помощью специальных методов (последовательность инверсия-восстановление спинного эха (STIR), введение контрастного вещества).

Материал cerabone[®] plus состоит из гидроксиапатитовой керамики (гранулы cerabone[®]) и гиалуроната, который добавляется в качестве наполнителя для улучшения обработки заменителя кости. Эта характеристика cerabone[®] plus, обусловленная водосвязывающей активностью гиалуроната, была подтверждена тестами на удобство использования и клиническими испытаниями. Основываясь на клинических данных cerabone[®] plus, нет никаких доказательств метаболического, иммунологического или фармакологического эффекта содержащегося в нем гиалуроната. Тем не менее, опубликованные доклинические данные по изделию продемонстрировали потенциальное благотворное влияние на типы

регенеративных клеток и ангиогенез, которое приписывается содержащемуся гиалуронату, однако точные механизмы, лежащие в основе, неизвестны.

Применение во время беременности и лактации

Отсутствуют исследования по применению cerabone® plus во время беременности или лактации, а также по его влиянию на фертильность человека. Поэтому перед использованием cerabone® plus лечащий врач должен оценить возможные риски для ребенка в сравнении с пользой для матери в каждом конкретном случае.

Применение у детей и пожилых людей

Исследований по применению cerabone® plus у детей не проводилось. Никаких особых мер предосторожности при применении у пожилых людей принимать не следует.

Меры предосторожности и предупреждения при использовании

Рекомендуется проверить правильность имплантации с помощью соответствующих процедур визуализации.

Взаимодействие с другими препаратами

Помимо перечисленного в разделе «Противопоказания», о взаимодействии с лекарственными препаратами или медицинскими изделиями на текущий момент ничего не известно.

Продолжительность применения

Керамический материал на основе гидроксиапатита предназначен для постоянной (пожизненной) имплантации. Вспомогательное вещество расщепляется после имплантации в процессе ферментации.

Условия применения

Изделие cerabone® plus должно использоваться исключительно врачами, знакомыми с техниками хирургического вмешательства в стоматологической, оральной и челюстно-лицевой хирургии.

Температура окружающей среды $22 \pm 10^\circ\text{C}$
 Относительная влажность не контролируется
 Атмосферное давление не контролируется

Имплантируемое изделие: Внутренняя среда организма
 Температура от 32°C до 42°C
 Относительная влажность 100 %

Удаление и замена

Замена не требуется, вспомогательное вещество расщепляется после имплантации. При необходимости удаления (например, в случае инфицирования или других осложнений) следует обеспечить полное удаление имплантата и провести тщательную хирургическую обработку прилежащих тканей, для получения хорошо васкулизированной поверхности.

Срок годности

Срок годности указан на складной коробке, а также на вторичной и первичной упаковке. Изделие cerabone® plus не следует использовать по истечении указанного срока годности.

Ограничения или невозможность применения до истечения срока годности

При повреждении первичной (внутренний блистер) или вторичной (внешний блистер) упаковки стерильность костнозамещающего материала не гарантируется. В этом случае изделие cerabone® plus больше не может использоваться. Содержимое неиспользованных, но открытых или поврежденных упаковок не подлежит повторной стерилизации и должно быть утилизировано.

Хранение

Изделие cerabone® plus следует хранить в сухом, защищенном от воздействия света месте при температуре от +5 °C до +25 °C. Необходимо избегать любого контакта с источниками тепла и/или хранения под прямыми солнечными лучами, так как это может привести к повреждению упаковки и, в результате, к потере стерильности.

Транспортировка

Упакованные производителем изделия перемещаются всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими для каждого вида транспорта.

- Максимальная температура: +40°C в течение максимум 72 часов.
- Минимальная температура: -20°C в течение максимум 5 дней.

Процесс стерилизации

Изделие cerabone® plus поставляется стерильным в двойном блистере. Содержимое как внутреннего, так и внешнего блистера стерильно и помещено в нестерильную внешнюю картонную коробку. Стерилизация осуществляется гамма-лучами.

Безопасная утилизация

Остатки неиспользованного изделия следует утилизировать вместе с медицинскими отходами.

Изделия с истекшим сроком годности относятся к медицинским отходам класса А по СанПиН 2.1.3684-21 и должны утилизироваться соответствующим образом. После контакта с организмом пациента компоненты изделия следует считать медицинским отходом класса Б по СанПиН 2.1.3684-21 и утилизировать соответствующим образом.

Дата редакции документа

Октябрь 2023 г.

Используемые символы

	Стерилизовано облучением
	Номер партии
	Номер по каталогу
	Производитель
	Не использовать повторно
	Не стерилизовать повторно
	Не использовать при поврежденной упаковке
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
	Использовать до

	Верхний и нижний пределы температуры
	Беречь от воздействия солнечных лучей
	Хранить в сухом месте
	Знак соответствия требованиям ЕС
	Зарегистрированный товарный знак

О любых серьёзных нежелательных реакциях, наблюдающихся в ходе или после клинического применения изделия, причиной которых может быть cerabone[®] plus, следует немедленно сообщить в

«Ботисс биоматериалс ГмбХ»
 Хауптштрассе 28, 15806 Цоссен, Германия
 тел.: +49 33769 / 88 41 985
 факс: +49 33769 / 88 41 986

Гарантия

«Компания «Ботисс биоматериалс ГмбХ» гарантирует покупателю первоначального конечного пользователя («Покупатель»), что прилагаемый одноразовый продукт «cerabone[®] plus» («Продукт»), купленный Покупателем, на момент доставки Покупателю не имеет существенных дефектов материала и качества изготовления. Компания «Ботисс биоматериалс ГмбХ» не дает никакой гарантии (прямой, косвенной или предусмотренной законом) на Продукты, которые подвергаются нестандартной механической нагрузке, хранятся в ненадлежащих условиях, используются не по назначению, неправильно или небрежно эксплуатируются, подвергаются ненадлежащему тестированию, используются в сочетании с другими продуктами или компонентами помимо тех, для которых Продукты были разработаны, или используются таким способом или в таких медицинских процедурах, которые не предусмотрены для данных Продуктов. Гарантийные претензии должны предъявляться без промедления. Любая гарантия ограничивается заменой неисправного изделия «cerabone[®] plus» (Продуктов) и оплатой доставки Покупателю замещающего продукта (продуктов). В частности, «Ботисс биоматериалс ГмбХ» не компенсирует Покупателю или пациенту расходы на любые дополнительные компоненты, инструменты, затраты на лечение и другие издержки и расходы, возникшие по причине или в связи с заменой неисправного продукта»

Уполномоченный представитель производителя:

ООО «Ботисс плюс»
 РФ, 194291 г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 47, лит. А
 +7812558-15-15

Материал из бычьей кости для заполнения костных дефектов с гиалуроновой кислотой cerabone[®] plus соответствует следующим стандартам

DIN EN 556-1	Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории "стерильные". Часть 1. Требования к стерилизации упакованных медицинских изделий
DIN EN 1041	Предоставление информации изготовителем медицинского изделия

DIN EN 62366-1 (VDE 0750-241-1)	Изделия медицинские. Часть 1. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности
DIN EN ISO 7405	Стоматология. Оценка биологической совместимости медицинских изделий, используемых в стоматологии
DIN EN ISO 10993-1	Изделия медицинские. Оценка биологического действия. Часть 1: Оценка и исследования в процессе менеджмента риска
DIN EN ISO 10993-2	Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 2. Требования к охране здоровья животных
DIN EN ISO 10993-3	Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследование генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию
DIN EN ISO 10993-5	Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 5. Испытания на цитотоксичность in vitro
DIN EN ISO 10993-6	Оценка биологического действия. Часть 6: Исследования местного действия после имплантации
DIN EN ISO 10993-9	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации
DIN EN ISO 10993-10	Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования на кожную сенсибилизацию
DIN EN ISO 10993-11	Изделия медицинские. Оценка биологического действия. Часть 11: Исследования общетоксического действия
DIN EN ISO 10993-12	Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы
DIN EN ISO 10993-17	Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 17. Установление допустимых пределов высвечиваемых веществ
DIN EN ISO 10993-18	Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 18. Исследование химических свойств материалов в рамках процесса менеджмента рисков
DIN EN ISO 11137-1	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий
DIN EN ISO 11137-2	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы
DIN EN ISO 11137-3	Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 3. Руководство по использованию дозиметрии при разработке, валидации и текущем контроле
DIN EN ISO 11607-1	Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 1. Требования к материалам, барьерным системам для стерилизации и упаковочным системам
DIN EN ISO 11607-2	Упаковка для медицинских изделий, подлежащих финишной стерилизации. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, герметизации и сборки
DIN EN ISO 11737-1	Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции
DIN EN ISO 11737-2	Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Проверка стерильности, проводимая при определении, валидации и обеспечении процессов стерилизации
DIN EN ISO 13485	Изделия медицинские. Система менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования

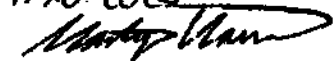
DIN EN ISO 14630	Имплантаты хирургические неактивные. Общие требования
DIN EN ISO 14644-1	Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц
DIN EN ISO 14644-2	Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Текущий контроль для подтверждения постоянного соответствия чистоты воздуха по концентрации частиц
DIN EN ISO 14644-3	Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний
DIN EN ISO 14644-5	Помещения чистые и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Операции
DIN EN ISO 14644-8	Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 8. Классификация чистоты воздуха по концентрации химических загрязнений
DIN EN ISO 14698-1	Чистые помещения и соответствующие контролируемые условия. Контроль уровня биологического загрязнения. Часть 1. Общие принципы и методы
DIN EN ISO 14698-2	Чистые помещения и соответствующие контролируемые условия. Контроль уровня биологического загрязнения. Часть 2. Оценка и интерпретация данных по биологическому загрязнению
DIN EN ISO 14971	Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям
DIN EN ISO 15223-1	Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании медицинских изделий, на этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
ISO 22442-1	Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 1. Менеджмент риска
ISO 22442-2	Изделия медицинские, использующие ткани и их производные животного происхождения. Часть 2. Контроль отбора, сбора и обработки
DIN EN ISO 22442-3	Медицинские изделия, использующие ткани животных и их производные. Часть 3. Валидация уничтожения и/или инактивации вирусов и агентов заразной спонгиозной
ISO/TS 10993-19	Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 19. Исследования физико-химических, морфологических и топографических свойств материалов
ISO/TS 10993-20	Оценка биологическая медицинских изделий. Часть 20. Принципы и методы иммуотоксикологических испытаний медицинских изделий
ISO 13779-3	Имплантаты для хирургии. Гидроксиапатит. Часть 3. Химический анализ и определение коэффициента кристалличности и фазовой чистоты
ISO 20417	Изделия медицинские. Информация, поставляемая изготовителем
ASTM D4169	Утвержденный технологический процесс для тестирования производительности контейнеров для перевозок и систем
ASTM D7386	Утвержденный технологический процесс для тестирования упаковок для отдельных посылок
ASTM F1929	Стандартный метод испытаний для обнаружения утечек изоляции в пористой медицинской упаковке проникновением краски

ASTM F1980	Стандартное руководство для ускоренного старения стерильных систем барьера для медицинских устройств
ASTM F 2347	Стандартное руководство по характеристике и тестированию Гиалуроновой кислоты в качестве исходных материалов, предназначенных для использования в биомедицинских и тканеинженерных медицинских изделиях
ASTM F88/F88M	Стандартный метод испытания на прочность уплотнения гибких барьерных материалов

Спецификация:

Спецификация	Критерии приемлемости
Внешний вид и содержимое упаковки	Приемлемый, полное
Внешний вид	Гранулы от белого до желтоватого или красноватого цвета в белом / почти белом порошке или гранулах
Размер частиц гидроксиапатитового керамического материала	0.5-1.0 мм 1.0-2.0 мм
Объем гидроксиапатитового керамического материала	0.5 ± 0.2 мл 1.0 ± 0.1 мл
Объем гиалуроната натрия	118.8 ± 18.8 мг 237.5 ± 37.5 мг
Молекулярная масса гиалуроната натрия	1.90–2.10 МДа
Концентрация гиалуроната натрия	95.0–105.0 %
Собственная вязкость гиалуроната натрия	$2.430-2.600$ м ³ /кг
Консистенция, текстура (после гидратации)	Связанная масса с податливой текстурой
Объемная пористость	45%-85%
Ширина пор	100-1500 мкм
Прочность на сжатие	> 1.5 МПа
Значение pH	<11
Значение pH (в буферном растворе ТРИС (трис(гидроксиметил)аминоэтана (HOCH ₂) ₃ CNH ₂))	Около 7,4
Стерильность	Стерильно
Содержание эндотоксинов	<20 ЕЭ / изделие
Бионагрузка (до стерилизации)	≤100 КОЕ / изделие

Die wörtliche Übereinstimmung der
vorstehenden Abschrift mit der Ur-
schrift beglaube ich hiermit.
Berlin, den 27. 10. 2023


Notarvertreter(in)

[Перевод с английского и немецкого языков на русский язык]

[Перевод печатей и надписей на документе «Инструкция по применению. Материал из бычьей кости для заполнения костных дефектов с гиалуроновой кислотой cerabone[®] plus компании ботисс биоматериалс ГмбХ», представленном на английском и русском языках]

[Штамп: Заверенная копия]

[Печать:

**«Ботисс биоматериалс ГмбХ» Хауптштрассе 28
15806 Цоссен**

Тел.: +49 (0) 33769/88 419-85

Факс: +49 (0) 33769/88 419-86

Эл.почта: contact@botiss.com]

**Настоящим я удостоверяю дословное соответствие вышеприведенной копии
предъявленному мне оригиналу документа.**

Берлин, 27 октября 2023 г.

/подпись/

ВРИО Нотариуса

[Рельефная печать нотариуса (Др. Карл-Томас Штофф) на прошивке документа]

Перевод данного текста выполнен переводчиком Кинах Валентиной Петровной.

Российская Федерация

Город Москва

Тридцать первого октября две тысячи двадцать третьего года

Я, Квитко Федор Александрович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Кинах Валентины Петровны.

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 62/137-н/77-2023-

65-1640

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Квитко

Ф.А. Квитко

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 22 лист(а)(ов)

Нотариус

Квитко

