

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

This Apostille does not certify the content of the document for which it is issued.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Loretta E. Knight**

3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Montgomery County**

4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Montgomery County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland

6. the **04th day of March, 2014**

7. by The Secretary of State of Maryland

8. No. 164334

9. Seal



10. Signature

Secretary of State



INSTRUCTIONS FOR USE

FOR MEDICAL DEVICE:

**«Bard BrachySource Iodine-125 Based Radioactive Radiation Microsources
With Delivery Systems and without Delivery Systems, with Accessories»**

Gary D. Dolch
Senior Vice President
Quality, Regulatory and Medical Affairs



These Instructions for Use contain important information on the medical device use and safety measures that must be observed when working with the device. Please read this document carefully before using the product.



Single Use



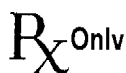
Read instructions for use.



Do not use if package is damaged.



Do Not Resterilize



Caution: Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.



Sterilized by gamma irradiation



Caution: Radioactive materials

Iodine-125



Caution: After use, this product may be a potential biohazard. Handle and dispose of in accordance with accepted medical practice and applicable local, state and federal laws and regulations.



MR Conditional

PRODUCT DESCRIPTION

«Bard BrachySource Iodine-125 Based Radioactive Radiation Microsources With Delivery Systems and without Delivery Systems, with Accessories»

Bard BrachySource microspheres are offered in the following configurations:

I. Bard BrachySource microspheres with delivery systems:

1. SourceLink Delivery System (Iodine):
 - 1.1. Loose microspheres - Bard BrachySource ¹²⁵I Implant Seed.
 - 1.2. Microsphere Connectors - SourceLink 5.5mm Standard SourceLink Model #70301
 - 1.3. Microsphere Connectors - SourceLink 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink Model #70302
 - 1.4. Microsphere Connectors - SourceLink 5.0mm Extension SourceLink Model #70303
2. Bard BrachySource with SourceLink Delivery System preloaded in needles - Bard BrachySource ¹²⁵I Implants Preloaded in Needles.
3. Bard BrachySource ReadyLink Delivery System - Bard ReadyLink System with BrachySource I-125
4. Bard BrachySource QuickLink Delivery System - Bard QuickLink Cartridges with BrachySource I-125 Device:
 - 4.1. Bard BrachySource in QuickLink Cartridges - Bard BrachySource I-125 Device in QuickLink.
 - 4.2. Microsphere Connectors in Cartridges - QuickLink Cartridge 5.5mm Standard SourceLink
 - 4.3. Microsphere Connectors in Cartridges - QuickLink Cartridge 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink
 - 4.4. Microsphere Connectors in Cartridges - QuickLink Cartridge 5.0mm Extension SourceLink

II. Microspheres Bard BrachySource without delivery system:

1. Loose microspheres - Bard BrachySource ¹²⁵I Implant Seed.
2. Microspheres in cartridges - Bard BrachySource ¹²⁵I Implant Seed in Cartridges.

III. Accessories:

1. Loading device - QuickLink Loader, 1 pc.
2. Spare parts for loading device QuickLink Loader - QuickLink Loader Spare Part:
 - 2.1. Needle adapter - Primary Needle Adapter, no more than 5 pc.

- 2.2. Needle adapter - Luer Needle Adapter, no more than 5 pc.
- 2.3. Needle adapter - Small Hub Needle Adapter, no more than 5 pc.
- 2.4. Needle adapter - Primary Needle Adapter, Locked, no more than 5 pc.
- 2.5. Loader glass - Shielding Glass, no more than 5 pc.
- 2.6. Stylet - Stylet, no more than 5 pc.
- 3. Loading device - SourceLink Loader Manual Radionuclide Applicator System, 1 pc.
- 4. Needle loading system QuickLink Relay - QuickLink Relay System Components:
 - 4.1. Needle relay - Applicator Needle Relay, no more than 30 pc.
 - 4.2. Needle relay, clipped - Applicator Relay, Clipped, no more than 30 pc.
 - 4.3. Needle relay - BrachyStar Relay, no more than 30 pc.
 - 4.4. Needle relay, clipped - BrachyStar Relay, Clipped, no more than 30 pc.
 - 4.5. Relay rack - QuickLink Relay Rack, no more than 5 pc.
 - 4.6. Stylet - QuickLink Relay Stylet, no more than 30 pc.
 - 4.7. Relay clips - QuickLink Relay Clip, no more than 30 pc.

Bard BrachySource Characteristics

Bard BrachySource is a sealed radioactive source. Each microsource (**Figure 1**) is a hermetically sealed (by laser welding) titanium capsule (4.5 mm length; 0.8 mm diameter; 0.08 mm wall thickness). The capsule contains an inner tubular substrate (core) (3.8 mm length; 0.5 mm diameter), that acts as an X-ray marker and radioactive isotope absorbent or carrier. The radioactive isotope I-125 is absorbed on the surface of the inner substrate.

The inner substrate is made of an aluminum tube coated with a thin layer of Ni and Cu, which acts as an I-125 absorbent. The tube contains a gold wire which provides an excellent visualization of the implanted sources using fluoroscopy or CT with minimal shading and image artifacts.

Radioactive isotope iodine-125 contained inside the sealed source has a half-life of 59.6 days and decays via electronic capture with the emission of Auger electrons and characteristic low energy X-ray emissions (principal energy lines 27.4 and 31.0 keV) and gamma emissions (energy 35.5 keV). The Auger electrons are fully absorbed by the walls of titanium capsule.

The therapeutic action of the microsource is achieved solely by X-ray and gamma radiation, which irradiates the tissue in the proximity of the implanted microsource and leads to the death of the radiosensitive tumor cells.

The source design ensures excellent mechanical strength. The microsources maintain mechanical and hermetical integrity under external factors both under normal operational conditions (shipment and usage in clinics) as well as under potential extreme situations.

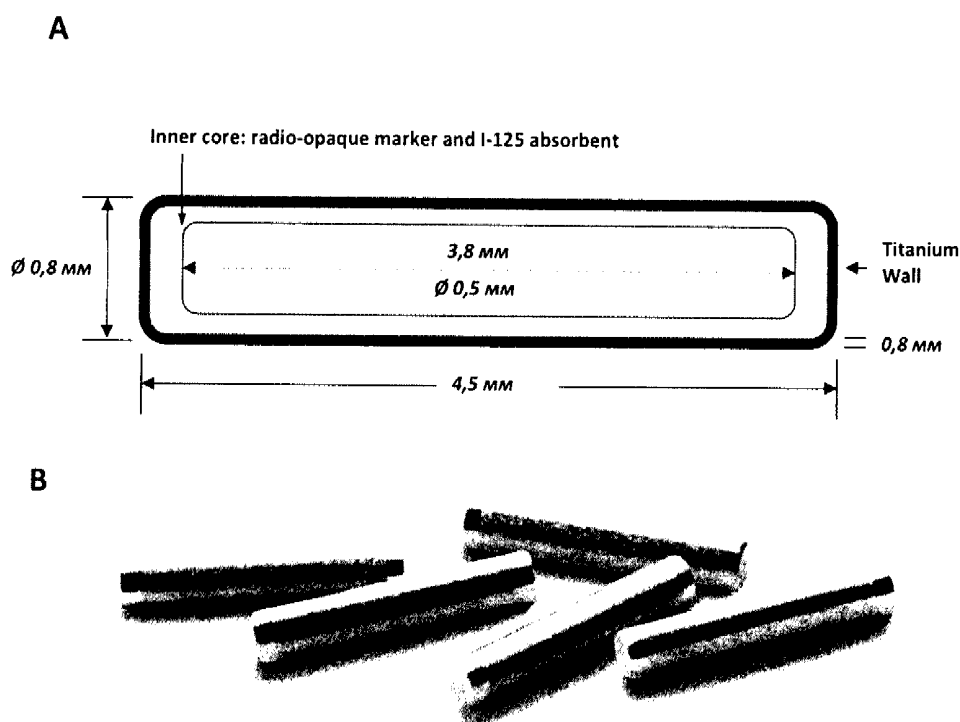


Figure 1. A – Bard BrachySource schematics, B – Bard BrachySource photograph.

SourceLink Connectors

To reduce the probability of post implant source migration, individual sources are connected into linear source trains or strands. In this configuration several sources (typically from 2 to 20) are connected into a single linear semi-rigid strand with a fixed distances between the source centers.

The purpose of innovative SourceLink Delivery system is to enable connection of the individual sources into linear semi-rigid source trains. This delivery system utilizes special source connectors/spacers which enable reversible slip fit connection of individual Bard BrachySource microsources into linear strands of varying lengths. The use of connectors with varying lengths and configurations enables medical practitioner to select and/or change distances between individual sources in a strand in accordance with the clinician requirements as based on

the patient anatomy. The possibility of selecting and/or changing the distance between individual sources in a strand is a notable innovative advantage that makes possible to optimize dosimetric planning of the brachytherapy procedure and to obtain the most conformal irradiation of the prostate gland accounting for individual anatomy, while providing possibility to optimize radiation burden to rectum and urethra.

SourceLinks Connectors are made from synthetic monofilament biodegradable material composed of 70% L-lactide and 30% D,L-lactide copolymer. This biodegradable material maintains structural integrity during 180 days after implantation thus fixing the implanted sources in place during the irradiation of the cancerous tissue. Complete degradation of the material does not occur for 18 to 24 months.

SourceLink Connectors have outer diameter of 0.9 mm and are produced in three different configurations providing three different types of source linking (Figure 2):

1. SourceLink 5.5mm Standard SourceLink Model #70301 – standard connector with the face-to-face distance between linked sources equal to 5.5 mm and center-to-center distance between linked sources equal to 10 mm;
2. SourceLink 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink Model #70302 – connector for source-to-source connection, face-to-face distance between linked sources is 0.5 mm and center-to-center distance between linked sources is 5 mm;
3. SourceLink 5.0mm Extension SourceLink Model #70303 - an extension connector with an extension face-to-face distance of 5 mm.

These configurations of SourceLink Connectors provide the possibility of source-to-source connection and source-spacer-source connection with the possibility of creating any 5 mm center-to-center source spacing (Figure 2,3).

Mechanical slip fit source connection provided by SourceLink connectors allows to connect as well as to disconnect sources and connectors using tweezers. Medical personnel can connect sources into source trains of the required length and spacing both manually and with the help of special loading device – SourceLink Loader. In addition, if necessary, the spacing between sources can be changed during the procedure by disconnecting and reconnecting sources and spacers. This enables additional flexibility to further optimize dosimetric planning of the brachytherapy procedure in real time.

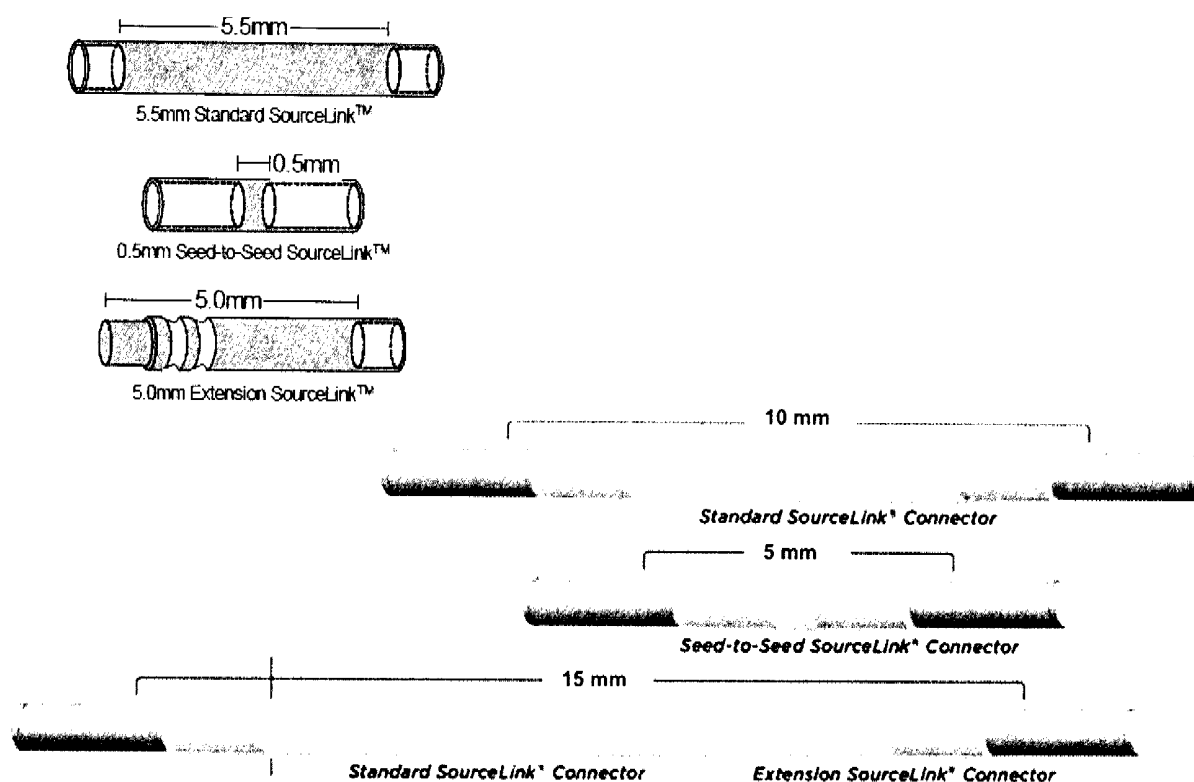


Figure 2. Schematics of the source linking using SourceLink Connectors.

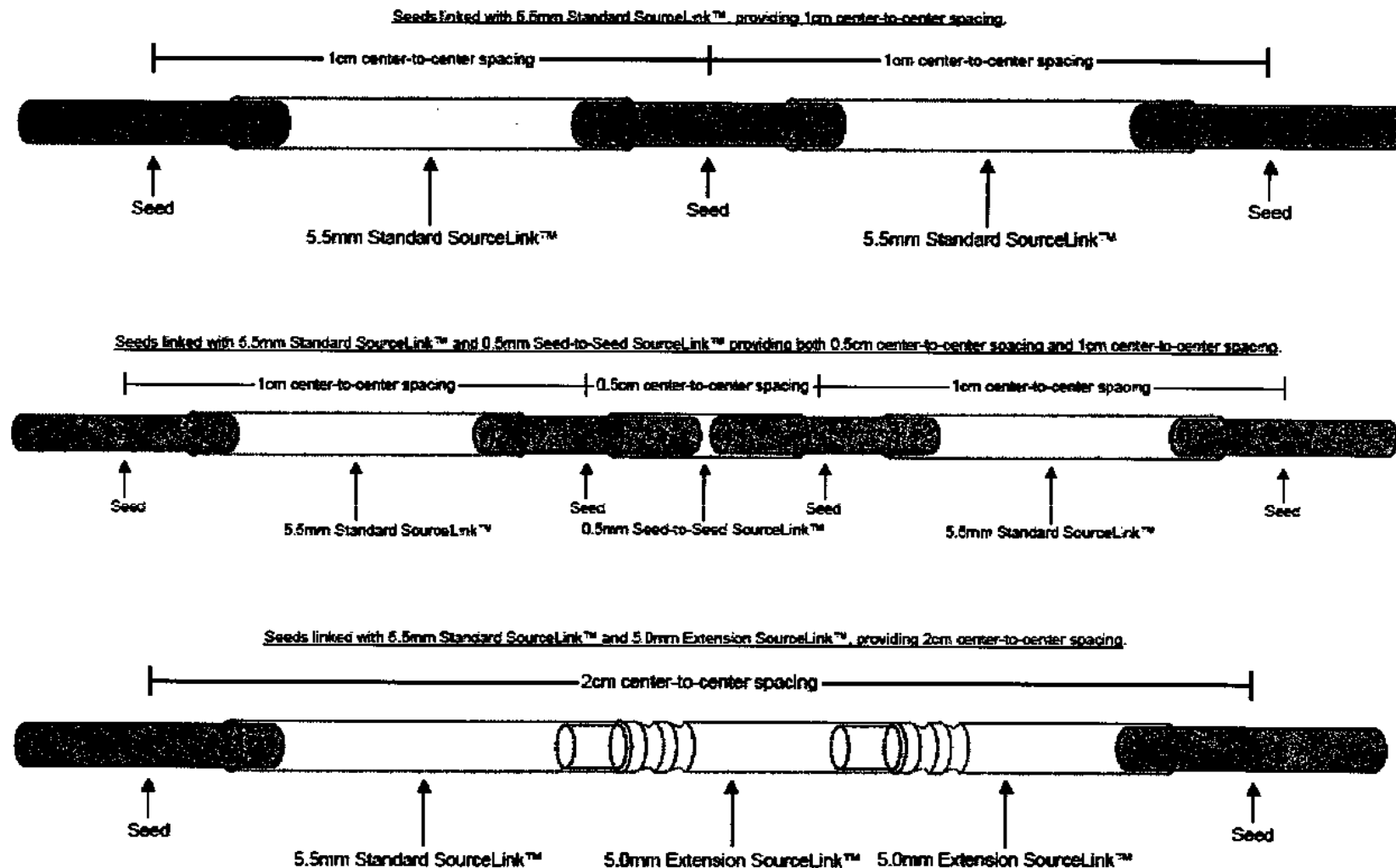


Figure 3. Graphical scheme of microsource connection into linear trains (strands) using SourceLink Connectors.

Bard BrachySource microsources with delivery systems.

Bard BrachySource with SourceLink Delivery System – SourceLink Delivery System (Iodine).

SourceLink Delivery System consists of the following components (Figure 3):

- **Bard BrachySource ¹²⁵I Implant Seed.** Individual sources in required quantity (up to 150 pc.) with required source strength in accordance with activity classes given in Table 1. The sources are supplied as loose sources in the capped polycarbonate or glass vial. The vial containing microsources is placed into the stainless steel container. The stainless steel container is placed into a labelled Tyvec sterilization pouch.
- **Connectors SourceLink 5.5mm Standard SourceLink Model #70301** Individual connectors (up to 80 pc. total) are supplied loose in labelled polyethylene sterilization bags (20 connectors per bag).
- **Connectors SourceLink 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink Model #70302**
Individual connectors (up to 50 pc. total) are supplied loose in labelled polyethylene sterilization bags (5 connectors per bag)
- **Connectors SourceLink 5.0mm Extension SourceLink Model #70303**
Individual connectors (up to 50 pc total.) are supplied loose in labelled polyethylene sterilization bags (10 connectors per bag).

Microsources and connectors are supplied sterile. Components of the SourceLink Delivery System are used to connect individual sources and connectors into trains for subsequent loading of trains into implant needles in a clinical facility, either manually or with the use of a loading device SourceLink Loader.

Bard BrachySource with SourceLink Delivery Systems Preloaded in Needles - Bard BrachySource ¹²⁵I Implants Preloaded in Needles.

In this product configuration Bard BrachySource seeds in required quantity and with the specified apparent activity are supplied pre-connected (using SourceLink connectors) into the source trains of specified length and configuration, with each source train preloaded into implant needle. The quantity of seeds and connection configuration in each needle is based on the individual order. Preloaded needles are placed into sterilization polycarbonate blister packaging. The needles containing source trains are supplied sterile and ready for implantation.

Bard BrachySource with ReadyLink Delivery System – Bard ReadyLink System with BrachySource I-125.

In this product configuration, Bard BrachySource sources are supplied in required quantity with the specified apparent activity pre-connected into source trains using SourceLink Connectors. The quantity of the sources and connection configuration in each train can be determined based on the individual order.

There are three possible connection configurations of sources and connector trains:

Standard Configuration – 10 microsources are connected into a source train using SourceLink Connectors with center-to-center source spacing equal to 10 mm.

Variable Configuration – source trains consisting of 5, 4 or 3 sources connected using SourceLink Connectors with center-to-center source spacing equal to 10 mm.

Prescription Configuration – sources connected into trains using SourceLink Connectors with train length of up to 80 mm with spacing configuration based on a specific order.

In addition, the variable and standard spacing configurations allow for additional trains of seeds and sources pre-connected to customer defined configurations to allow for special loading patterns.

Pre-connected linear microsource trains (up to 60 trains) are placed into a polymer tray-holder. The tray is placed in a metallic shielding container box. Shielded container and single use polymer tweezers for handling the sources are placed into hermetic sterilization blister packaging.

The ReadyLink Delivery System combines advantages of sources pre-connected using SourceLink Connectors with the possibility of convenient implant needle loading with pre-connected source trains at the medical facility. This delivery system allows to optimize workflow in the medical facility accounting for individual aspects of each implant procedure and a number of procedures carried out at a given medical facility.

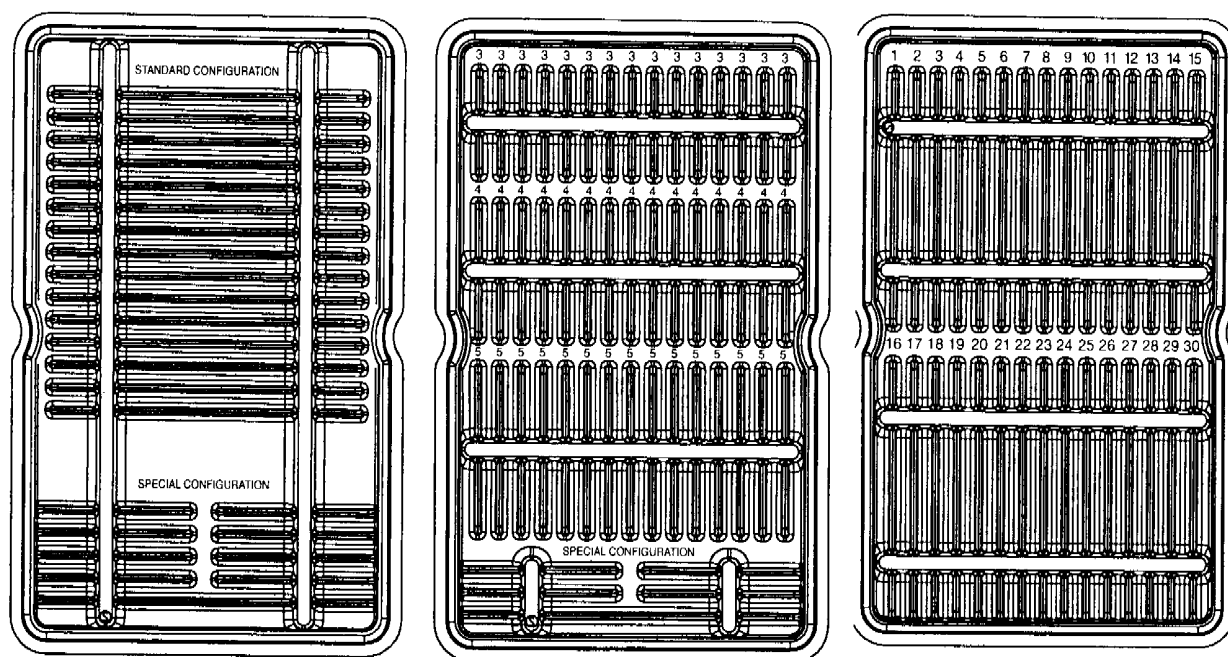


Figure 4. Variants of microsource placement in readyLink trays. From left to right (standard, variable and prescription configuration).

Bard BrachySource with QuickLink Delivery System – Bard QuickLink Cartridges with BrachySource I-125 Device

Innovative microsources delivery system, QuickLink, is intended for connecting the microsources into trains of required length with required distances between microsources using SourceLink connectors, and loading pre-connected source trains into the implant needles at the medical facility in accordance with the prescription of the medical doctor performing the brachytherapy procedure. This delivery system enables the most individualized approach to performing the brachytherapy procedure, while providing the maximum convenience and ease of performing the procedure.

In this product configuration, both microsources in required quantity and with required apparent activity and SourceLink Connectors of various length are supplied preloaded into individual single use cartridges - QuickLink Cartridges (material of construction – polycarbonate).

Each individual cartridge contains up to 20 microsources of the required apparent activity and up to 20 connectors of the required length and configuration. For reliable identification, each cartridge is marked with the depiction of the supplied component and with an individual identification key.

In this product configuration microsources are supplied as follows :

- **Microsources in Cartridges - Bard BrachySource I-125 Device in QuickLink**

Microsources in required quantity (up to 150 pc. per individual order set)) with required apparent activity in accordance with the activity classes are supplied in QuickLink cartridges. Up to 7 individual cartridges with microsources are placed in metal shielding box (made of pewter) with propylene foam lining. The shielding box is placed in a hermetic sterilization blister package. As based on the customer order, the cartridges can be supplied individually, packaged into sterilization bag. Each cartridge in a sterilization bag is placed into individual steel container.

- **Connectors in Cartridges - QuickLink Cartridge 5.5mm Standard SourceLink**

Connectors (up to 80 pc. per individual order set) are supplied in cartridges with up to 20 connectors per cartridge. Each cartridge is placed into an individual Tyvec sterilization bag.

- **Connectors in Cartridges - QuickLink Cartridge 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink**

Connectors (up to 80 pc. per individual order set) are supplied in cartridges with up to 20 connectors per cartridge. Each cartridge is placed into an individual Tyvec sterilization bag.

- **Connectors in Cartridges - QuickLink Cartridge 5.0mm Extension SourceLink**

Connectors (up to 80 pc. per individual order set) are supplied in cartridges with up to 20 connectors per cartridge. Each cartridge is placed into an individual Tyvec sterilization bag.

Assembly of microsources and connectors into trains is carried out using a loading device accessory QuickLink Loader which allows to carry out sequential dispensing of the individual components of the cartridges placed into the loading device, connection of the microsources and connectors into trains of the required length and configuration, and loading of the trains into implant needles, either directly or with the use of relay accessory QuickLink Relay.

Microsources Bard BrachySource Without Delivery Systems

Loose Microsources - Bard BrachySource ¹²⁵I Implant Seed.

Per customer order, individual microsources in required quantity (up to 150 pc.) with required apparent activity in accordance with activity classes can be supplied as loose microsources placed in capped vials. The vial with microsources is placed into a shielding container. The shielding container is placed into a labelled Tyvec sterilization pouch. In this product configuration, microsources are intended for loading into implant cartridges or for loading into the implant needles at the medical facility.

Microsources in Cartridges - Bard BrachySource ¹²⁵I Implant Seed in Cartridges.

In this configuration, microsources are supplied in required quantity and with required apparent activity loaded in shielded cartridges with 15 or 20 microsources per cartridge. Microsources in cartridges are supplied sterile in steel shielding container. The shielding container is placed into a Tyvec sterilization pouch. Microsources in cartridges are intended for implantation using implantation device supplied separately by other manufacturers.

SPECIFICATIONS AND TECHNICAL CHARACTERISTICS

APPARENT ACTIVITY

Microsources Bard BrachySource in all product configurations are supplied with apparent activity ranging from 0.188 to 0.995 mCi in accordance with activity classes given in Table 1. Activity is selected based on the medical doctor determination.

Table 1. Activity classes of Bard BrachySource microsources.

Class #	Apparent Activity, mCi
1	0.188
2	0.205
3	0.220
4	0.240
5	0.260
6	0.283
7	0.305
8	0.330
9	0.360
10	0.393
11	0.425
12	0.460
13	0.498
14	0.543
15	0.585
16	0.638
17	0.690
18	0.748
19	0.813
20	0.883
21	0.955

The manufacturer carries out certification apparent activity assay of all sources as a part of qualification testing during production. The activity of microsources in the order batch is listed on the Certificate provided with each order.

Apparent activity (source strength) on the day of use can be calculated according to the following formula:

$$A=A_0*\exp(-\ln 2*t/T_{(1/2)})$$

where A_0 – is the activity on the manufacturer calibration (reference) date, t – time in days between reference date (calibration date) and the date of use, $T_{(1/2)}$ – is iodine-125 half-life in days (59.6 days), $\ln 2 \sim 0.693$

Apparent activity on the day of use can be calculated using Table 2.

Table 2. Calculation of Iodine-125 decay for determination of apparent activity (half-life 59.6 days).

Days	Decay factor	Days	Decay factor
-5	1.060	12	0.869
-4	1.048	13	0.859
-3	1.036	14	0.849
-2	1.024	15	0.839
-1	1.012	16	0.830
0	1.000	17	0.820
1	0.988	18	0.811
2	0.977	19	0.801
3	0.966	20	0.792
4	0.954	21	0.783
5	0.943	28	0.721
6	0.932	35	0.665
7	0.922	42	0.613
8	0.911	49	0.565
9	0.900	56	0.520
10	0.890	63	0.480
11	0.880	70	0.442

GEOMETRIC CHARACTERISTICS

Microsources have cylindrical shape and the following dimensions:

Length:	4.5 mm
Outer diameter:	0.8 mm
Wall thickness of the outer capsule :	0.08 mm

DOSIMETRIC CHARACTERISTICS

This section contains dosimetric and radiation characteristics necessary for correct dosimetric planning of the brachytherapy procedure. The radiation field distribution is calculated in accordance with the AAPM TG43 guidelines and verified by independent experiments.

Air kerma strength (U) is calculated as:

$$U = 1.270 \times A_a$$

where A_a is an apparent activity in mCi.

Main dosimetric characteristics of the microsources are given in Table 3.

The $g(r)$ in calculations can be approximated using the following functions:

1) Third order polynomial (distances 0.5-7.0 cm). Polynomial coefficients:

A: 1.0347387

B: -14.1558×10^{-3}

C: -455.219×10^{-4}

D: 455.8×10^{-5}

2) Fifth order polynomial (distances 0.2-7.0 cm) Polynomial coefficients:

A0: 0.977972

A1: 0.184619

A2: -0.211529

A3: 0.057423

A4: -0.007055

A5: 0.000332

Microsources anisotropy data is given in Table 4.

Table 3. Main dosimetric characteristics of the microsource

Dose Rate Constant (as established by WAFAC (NIST 1999) measurements.	0.98 cGy hour ⁻¹ U ⁻¹ 1.24 cGy hour ⁻¹ mCi ⁻¹
Average Anisotropy Constant	0.94
Conversion factor from apparent to true activity (activity contained inside the microsource)	1.7
Radial dose distribution as a function of distance from source center:	
Distance from the source center, mm	Radial dose factor, g(r)
1	0.941
2	1.003
3	1.024
5	1.033
7.5	1.022
10	1.000
15	0.937
20	0.856
25	0.772
30	0.691
35	0.612
40	0.540
45	0.475
50	0.415
60	0.314
70	0.236

Table 4. Microsources anisotropy data (anisotropy function $\Phi(r, \theta)$)

r[mm]/ θ	0°	5°	10°	15°	20°	25°	30°	35°	40°	45°	50°
0.5	0.524	0.668	0.562	0.614	0.688	0.759	0.816	0.862	0.898	0.936	0.956
1	0.423	0.599	0.579	0.635	0.698	0.756	0.808	0.852	0.888	0.916	0.943
2	0.453	0.611	0.617	0.668	0.722	0.777	0.819	0.856	0.891	0.918	0.941
3	0.500	0.637	0.649	0.698	0.750	0.799	0.841	0.873	0.903	0.926	0.950
5	0.564	0.657	0.672	0.715	0.761	0.803	0.838	0.869	0.901	0.925	0.941
7	0.607	0.682	0.700	0.741	0.781	0.814	0.845	0.888	0.912	0.926	0.945
	55°	60°	65°	70°	75°	80°	85°	90°	$\Phi_{an}(r)$	Φ_{an}	
0.5	0.975	0.988	0.998	0.973	0.988	0.994	0.998	1.000	N/A	0.941	
1	0.963	0.982	0.993	1.005	1.012	0.989	0.998	1.000	0.942		
2	0.962	0.980	0.995	1.002	1.012	1.015	0.994	1.000	0.937		
3	0.967	0.985	1.005	1.011	1.012	1.018	1.023	1.000	0.947		
5	0.958	0.973	0.982	0.995	1.002	1.003	1.011	1.000	0.938		
7	0.969	0.982	0.984	0.998	0.997	1.011	1.005	1.000	0.944		

BIOLOGICAL COMPATIBILITY

The clinical efficacy of the medical device is derived solely from the interaction of the ionizing X-ray and gamma radiation emitted by the source with the adjacent tissues, resulting in the death of radiosensitive cancer cells.

The microsource outer shell is constructed from pure Grade 2 medical titanium and has an excellent biocompatibility. The SourceLink Connectors are made from a monofilament biodegradable polymeric material (co-polymer of 70% L-lactide and 30% D,L-lactide) which maintains mechanical integrity for 180 days after implantation. This type of biodegradable material is widely used in the production of implantable medical devices and has a good, proven biocompatibility.

USE BY DATE, EXPIRY DATE

The expiry date for the microsources is determined by the radioactive half-life of iodine-125. Apparent activity for the day of implantation can not be below the first activity class (0.188 mCi). In this manner, if the microsources are supplied with the apparent activity of 0.955 mCi (21st activity class) the expiry period should not exceed 5 months from the calibration date. In the case of individualized prescription orders, the expiry date "Use by date" is indicated on the labelling. The expiry period for the SourceLink Connectors is not more than 6 month from the manufacturing date.

MANUFACTURING DATA

Microsources are supplied as batches with each source activity corresponding to one of the 21 activity classes. Микроисточники поставляются партиями с эффективной активностью соответствующей одному из 21 классов активности. Individual and total activity, reference (calibration) date are indicated on the product labeling and Certificate attached to each product batch.

RADIATION SAFETY AND ENVIRONMENTAL PROTECTION

Medical clinic that uses microsources for treatment must have an appropriate license for work with radioactive materials (Iodine-125) and sources of ionizing radiation.

ATTENTION! Only qualified personnel who received required specialized training in accordance with the radiation safety requirements are allowed to work with microsources.

It is necessary to wear personnel dosimeters and radiation level monitoring devices while working with and handling microsources.

While working with or storing the microsources, it is necessary to observe appropriate methods of radiation protection. The use of radiation shielding of 0.5 mm lead equivalent is sufficient for complete absorption of low energy iodine-125 radiation. When handling microsources it is necessary to observe the rules of minimization of time and distance from the microsource. It is necessary to avoid direct contact with the microsource and use tweezers for handling individual microsources and trains. It is necessary to avoid the possibility of microsource deformation, damage to their surface, and direct contact with sharp and cutting surfaces.

Clinical use of this medical device in all configurations should be carried out in accordance to all instructions for use supplied with this device.

WARNING! Only qualified personnel who received required specialized training in accordance with the radiation safety requirements are allowed to work with microsources.

PACKAGING

Microsources and accessories are packaged into an individual packaging labelled in accordance with its contents. Microsources in vials, cartridges, pre-connected source trains, and

SourceLink connectors are supplied sterile in primary sterile packaging. Primary packaging is placed into secondary protective packaging. Protective packaging with Certificate and Instructions for Use is placed into Type A shipping packaging.

Upon receipt of the order, the outer and inner packaging must be inspected for packaging integrity, correct labelling and completeness of the delivered order. The product use is not allowed in the case there is damage to inner packaging. The microspheres

WARNING! Please verify that there is no damage to the primary sterile packaging. In the case there is damage, the use of the device is not allowed.

Primary sterile packaging can be opened only under sterile conditions.

Labelling

Microspheres are supplied as order batches with specified number of sources with apparent activities in an order batch corresponding to one of the 21 activity classes. Each production lot has a unique lot number and each supplied order batch has a unique certificate. Labels are placed on the vials containing microspheres, and primary packaging (sterilization bag/pouch or blister) and shielding packaging. The labels placed on the primary packaging and shielding containers has the following information:

- Name of the manufacturer and/or its trade mark and manufacturers address;
- Name of the medical device;
- Warning «Caution, radioactive materials iodine-125»;
- Radiation symbol;
- Lot number and certificate number;
- Date of calibration;
- Quantity of microspheres;
- Microsphere activity;
- Total activity of microspheres in the order;

In addition, the labelling contains the following information:

- Information about sterilization (sterile product, gamma sterilization, single use, re-sterilization is not allowed.
- Information on the device expiry- «use by date»
- Warning signs «Do not use if packaging is damaged» and «Read Instructions before use»

TRANSPORTATION AND STORAGE

Transportation of microsources is carried out using all means of transportation with exception of public transit.

The storage under warehousing conditions at temperatures from 5°C to 40°C, in dry environment, protected from direct sunlight.

INDICATIONS FOR USE

Microsources Bard BrachySource and its delivery systems are indicated for the treatment of localized early stage prostate cancer via contact radiation therapy (brachytherapy) carried out by implanting microsources into diseased tissue. As based on the determination by a physician in charge of the treatment, it is possible to use microsources as a primary therapy or in combination with other treatment modalities (external beam therapy, chemotherapy, etc.).

CONTRAINDICATIONS

As with any other brachytherapy sources, Bard BrachySource microsources are not recommended for the treatment of advanced disease and tumors in generally poor conditions (e.g. ulcerated). SourceLink connectors should not be used where permanent source linking and spacing is required.

Bard BrachySource microsources should not be used for treating pregnant women, nursing mothers and children under 18 years old.

Bard BrachySource microsources should not be used to treat patients with life threatening and serious chronic heart, lung, liver and kidney diseases and blood coagulation conditions.

The possibility of treating patients with other chronic conditions should be determined by the treating physician in charge of the patient, using established guidelines and practices.

Implanted Bard BrachySource device does not affect the patient ability to operate motor vehicle and heavy machinery.

There is no contraindication for using Bard BrachySource device with other implanted devices such as pace makers and artificial joints. However, the possibility of treating patients with other implanted devices should be determined by the treating physician in charge of the patient.

ADVERSE REACTIONS

As the therapeutic effect of the microsources is achieved through the delivery of radiation to target tissues, any adverse event associated with tissue radiation damage theoretically may be associated with the use of Bard BrachySource.

Following prostate implant of Iodine-125 brachytherapy sources, some cases of impotence, urinary incontinence and urethral strictures have been reported. The frequency of these adverse reactions shows significant correlation to mitigating factors such as the age of the patient and the performance of a trans-urethral resection of the prostate prior to or after implantation. Proctitis, transient dysuria, increased urinary frequency have also been reported. Possible adverse reactions associated with microsource usage in the prostate have been reported to include irritative uropathy symptoms including increased urinary frequency, urgency and obstruction. Complications have also included cystitis, urethritis, superficial urethral necrosis and hematuria.

DOSE SELECTION AND IMPLANTATION

ATTENTION! Microsource implantation should be carried out only by qualified medical personnel trained in brachytherapy procedure using Iodine-125 based microsources.

Necessary training and recommendations on performing brachytherapy procedure are provided by C.R. Bard.

Recommendations of European and American Association of Therapeutic Radiation Oncology and Russian Federation Medical Technology ("Brachytherapy of localized prostate cancer (medical technology)") have been issued in order to ensure medical quality standards in the treatment of prostate cancer using brachytherapy, and are based on many years of clinical experience of using Iodine-125 based microsources. References and publications do not substitute practical training conducted by experienced medical doctor professionals.

Standard recommendations should be followed when selecting total implanted activity, estimating radiation field distribution and performing implant procedure. It is necessary to account for the prostate volume and prior history of the radiation treatment. Dosimetric planning should account for the source anisotropy.

ATTENTION! Dosimetric planning should be performed by the qualified and licensed professionals.

In order to achieve maximum effectiveness of the brachytherapy procedure, it is necessary to ensure accurate placement of each microsource in its dedicated position in the prostate. The position of microsource should be constantly verified during the implantation procedure. Position verification can be done using ultrasound and fluoroscopy. Microsources have excellent visibility with minimal image distortion and artifact formation.

Due to their design, microsources provide for safe MRI imaging of the patient with the implanted device provided that the following conditions are met:

STATIC MAGNETIC FIELD

- Static magnetic field of 3 Tesla or less.
- Maximum spatial gradient magnetic field of 720 Gauss/cm or less.

DELIVERY SYSTEMS AND ACCESSORIES

Microsource delivery systems using SourceLink Connectors provide maximum convenience and ease of use during implantation procedure. Prior to beginning the procedure it is necessary to ensure that all instruments are in working conditions and all components (microsources, connectors and implant needles) are accounted for. Precise placement of microsources needs to be verified using appropriate techniques such as ultrasound, which can be combined with fluoroscopy or CT. All necessary delivery systems and accessories can be obtained from C.R. Bard.

SOURCELINK

SourceLink Delivery system is used to create a linear source-connector trains with defined source spacing (analogous to stranded microsources). SourceLink Connectors allow to perform reversible slip fit connection of individual microsources into customizable linear source trains of various lengths. SourceLink connectors are made from synthetic monofilament biodegradable polymeric material comprised of 70% L-lactide and 30% D,L-lactide with proven good biocompatibility. This material is not hygroscopic which prevents source trains jamming in implant needles. The use of connectors of varying length and configuration enables selection and change of distance between microsources in the train in accordance with the physician requirements and as determined by the individual patient anatomy.

Connection and disconnection can be done using tweezers. Possible variants of source connection into trains is shown in Figure 3. Care must be taken when performing connection and disconnection in order to avoid the possibility of damaging microsources in the process of train assembly-disassembly.

Procedure for assembly of source trains can be done using an implant needle and 2 implant needle stylets.

1. Holding the SourceLink Connectors in the center of the link where there is solid monofilament material, place unlinked SourceLink Connectors and loose seeds into an implant needle in the desired sequence. A 5.5mm Standard SourceLink will provide 10mm center-to-center spacing. A 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink will provide 5mm center-to-center spacing. A 5.0mm Extension SourceLink will add an additional 5mm to the center-to-center spacing when used in conjunction with a 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink or a 5.5mm Standard SourceLink.
2. Using two implant needle stylets, one in each end of the implant needle, apply a gradual compressive load of approximately 1kg to the stylets to seat the seeds in the open ends of the SourceLink Connectors. You will feel a slight change in pressure as each seed is seated within the open end of a SourceLink. Once all seeds are properly seated, you will feel a significant increase in resistance. All seeds are then properly seated within the SourceLink Connectors.
3. Remove the SourceLink train from the needle and visually inspect the spacing. The assembled SourceLink train is now ready for implant.

SourceLink Manual Loader can be used to enable more convenient connection of loose microsources and connectors into trains and loading them into needles.

SourceLink connectors are compatible with all types of implant needles used in brachytherapy. SourceLink connectors should be used only with Bard BrachySource microsources. SourceLink Connectors are supplied sterile in individual sterilization bags.

When planning brachytherapy procedure it is necessary to take into account that prolonged contact with such biological fluids as urine and bile may result in calculus formation. Additional adverse side effects associated with the use of SourceLink connectors include: minimal acute inflammatory tissue reaction and transitory local irritation.

READYLINK

ReadyLink Delivery system combines the advantages of the microsources pre-connected into trains with the use of SourceLink Connectors with the possibility of loading needles at the medical facility. Source trains supplied can have standard configuration with 10 microsources pre-connected with source center-to-center distance of 10 mm, variable configuration with seed trains of 5, 4, and 3 sources pre-connected with source center-to-center distance of 10 mm; and prescription configuration individually customized and made in accordance with the individual patient order.

The following procedure is used for loading source trains into implant needles:

- 1. Using sterile plastic tweezer (supplied) remove the source train from the tray. The tray has special indentations to facilitate access to the trains with tweezers..**
- 2. In case there is a need to shorten the train length, use a second pair of tweezers to bend the train in a required place left or right at 90 degree angle, which will result in train disconnection in the required place.**
- 3. Holding both an implant needle and a source train vertically, place the train into the needle hub.**
- 4. Holding the source train vertically, carefully and gradually push the train into the needle hub.**
- 5. When the train is almost completely placed into the needle, use tweezers to push the train inside the needle light pressure to the top of the train.**
- 6. Use stylet to move the train into the required position within the needle.**

QUICKLINK

Innovative QuickLink Delivery System provides an efficient and convenient way to perform connection of the sources into the trains of the required length with the required distance (spacing) between the sources (5 mm step) as predetermined by the physician, using SourceLink Connectors and QuickLink Loader loading device.

QuickLink Delivery System uses Bard BrachySource sources and SourceLink Connectors supplied preloaded in individual QuickLink cartridges. Each cartridge contains up to 20 sources and 20 connectors. For reliable identification each cartridge is marked with the descriptive component icon and has an identification key for placement into loading device.

Individual cartridges are placed into sterilization bags and are supplied sterile.

ATTENTION! Маркировка картриджей QuickLink:

-  Radioactive microsource QuickLink Cartridge
-  5.5 mm Standard SourceLink Cartridge
-  5.0 mm Extension SourceLink Cartridge
-  0.5 mm Source-to-source SourceLink Cartridge

QuickLink Loader Accessory

Accessory for source loading QuickLink Loader consists of the following main parts and components (Figure 5):

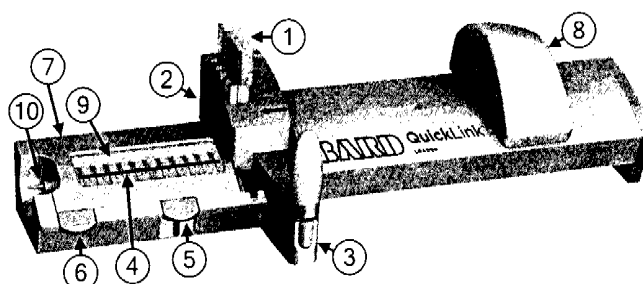


Figure 5. QuickLink Loader

1. QuickLink Cartridges

Cartridges containing Bard BrachySource sources and SourceLink connectors. Consult cartridge marking when placing the cartridges into loader carriage.

2. Carriage

The carriage is designed for placement of QuickLink Cartridges. Each cartridge is placed into individual specific slot in accordance to the key and markings. The carriage may be moved front to back to align the desired component cartridge with the dispensing indicator, or to allow compression and ejection of a seed train.

3. QuickRelease Button.

The carriage is equipped with a quick-release button to allow for carriage removal and inspection.

4. Assembly Base and Ruler

The assembly base is designed to provide a track for the compression of the seeds and SourceLink Connectors. The ruler provides a means for visually verifying that the desired train configuration is obtained prior to delivery into the needle.

5. Dispense Button

The dispense button transfers one component from the indicated cartridge at the dispense position to the assembly track when pressed.

6. Gate Button

The gate button is designed to control the gate at the end of the assembly track which is the base for compression of SourceLink Connectors and sources. The gate will be closed in normal (up) position to allow for compression. When depressed, the gate will open and allow the seed train to be dispensed through the needle adapter.

7. Lead Glass Door Release Button

The shielding door is designed to provide radiation protection for the user while allowing for visual inspection of the seed train in the assembly track. The door is automatically latched closed, and may be opened by pressing the door release button on the rear of the assembly base.

8. Compression Slide Handle

The compression slide is designed to deliver the necessary stylet force for compression of the seeds and the SourceLink Connectors into a source train. The compression slide is factory adjusted to ensure that the proper compressive force is delivered every time. The compression slide is fitted with two support doors to minimize buckling of the stylet during compression.

9. Lead Glass Door

The shielding door is designed to provide radiation protection for the user while allowing for visual inspection of the seed train in the assembly track.

10. Needle Adapters

Stainless steel adapters are provided for the attachment of implant needles to the QuickLink Delivery System. They are designed in 4 different styles to fit all commercially available implant needles.

Removable Stylet

The removable stylet is designed to compress the sources and SourceLink Connectors into a source train and has been equipped with a luer-lock fitting for quick and easy replacement.

Procedure for source train assembly using QuickLink Loader:

1. Pull on the long end of the protective tab to remove the tab from the bottom of the QuickLink cartridge prior to use.
2. Insert the cartridges into the carriage. Ensure that the cartridges are fully seated in the carriage receptacle.
3. Retract the compression slide handle to the right until it contacts the rear plate to seat the slide compression mechanism (if unseated)
4. Attach the implant needle by pushing the needle hub firmly onto the needle adapter.
5. Move the carriage to select which item to dispense by aligning the indicator with the symbol indicating the desired item.
6. Push the dispense button to dispense and move the selected item into the assembly track.
7. Repeat steps 4-5 until all items necessary to build the predetermined seed train have been dispensed.
8. Visually inspect the dispensed components, through the lead glass door prior to assembly of the seed train. Incorrect components can be removed as necessary by opening the lead glass door to access the assembly track.
9. Move the carriage to the arrow symbol indicating that the QuickLink Loader is ready to either compress or dispense a seed train.
10. Move the handle on the releasable slide left towards the carriage to compress the seed train. Continue motion in this direction until the slide handle releases and comes to a full stop.
11. Retract the slide to the right until it contacts the rear plate to seat the slide compression mechanism
12. The assembled source train may be inspected through the lead glass door, and proper source spacing confirmed using the assembly base ruler.
13. Move the handle on the releasable slide left again towards the carriage while holding the gate button down in order to dispense the seed train through the needle adapter.
14. Retract the handle of the releasable slide fully to the right.
15. Remove the loaded implant needle by pulling the needle hub away from the needle adapter.

IMPORTANT! STERILIZATION OF SOURCELINK LOADER, QUICKLINK LOADER AND QUICKLINK RELAY SYSTEM

Prior to use these accessories must be cleaned and sterilized. Cleaning and disinfection is done using warm water and isopropyl alcohol. Drying should be done at temperatures below 135°C.

Sterilization:

1. Sterilization packaging. Use packaging designed for steam sterilization.
2. Sterilization Conditions. Use gravity autoclave, temperature 135°C. Minimum sterilization time is 10 minutes. When sterilizing several devices ensure that autoclave is not overloaded.

ADDITIONAL SAFETY MEASURES

Accidental Damage and Radioactive Contamination:

Bard BrachySource sources are supplied with the radioactive Iodine-125 hermetically sealed inside a titanium capsule. Radioactive Iodine-125 cannot escape from the BrachySource under normal operational circumstances. However, in the unlikely event leakage or contamination is discovered, the damaged source should be immediately excluded from further use immediately and the radiation safety officer notified. All sources or equipment which have been in contact with the damaged source must be checked for contamination and cleaned if necessary. The surrounding areas must be closed off. Personnel involved must be checked for contamination. After the damaged source has been transferred to a lockable radiation protection container and the area has been decontaminated the access to the surrounding areas can be allowed again by the radiation safety officer.

Loss of the Source

Due to its small size, the microsource can be lost as a result of improper or careless handling. In such event, the immediate surrounding area must be closed off until the source is located with the use of dose measuring equipment.

PATIENT INFORMATION

Patient and his immediate relatives must be informed about the type of treatment, the accompanying risks and the protective measures.

Source Excretion

The patient has to be advised of the possibility that microsource might be excreted in extremely rare cases. The patient must be instructed on correct handling of the excreted microsource. The doctor in charge and the hospital have to be informed as soon as possible.

Direct contact with the source must be avoided. The excreted microsource must be isolated and localized in a suitable container until the doctor in charge or the hospital arranges for further steps. During first 6 months following the implantation, the patient should use condoms for intercourse.

Risk to others from the patient

To keep the radiation exposure of family members and other contacts as low as possible, extended body contact, i.e. more than 2-3 minutes per day up to 6 months after the implantation should be avoided. Pregnant women and children under 18 years of age should keep a safety distance of approximately 2 meters from the patient during this period.

Patient Death

In the event of the death of the patient within 2 years after implantation, the relatives should consult the doctor in charge or the authorities responsible for radiation protection at the hospital with respect to the burial modalities. In the event of the death of the patient after this period, no special safety measures are required.

ENVIRONMENTAL SPECIFICATIONS (DISPOSAL CONDITIONS).

The Microsources are disposed with a help of special companies, in accordance with the instructions on the package. It is also necessary to meet the disposal regulatory requirements in your region.

WARRENTY

In case you find anything unusual relating to the microsources or if you have any other questions regarding the product, please contact the manufacturer immediately. For all matters related to the product usage, contact the customer support or contact your local distributor.

Manufacturer

Bard Brachytherapy, Inc. 295 E. Lies RD. Carol Stream, IL 60188, United States

Phone: (800) 977-6733 Fax: 1(888) 383-3839

Regional distributor in Russia:

Limited Liability Company «Bard Rus» («Bard Rus» LLC)

Russia, 121596, Moscow, Gorbunov St. Bldg. 2, 5th floor, Office A511

Phone.: +7 (499) 372-5002, FAX: +7 (499) 372-5003

OBLIGATION TO ADVISE OF ANY COMPLICATIONS

Please inform us immediately about any incident occurring in connection with the use of our products, in particular:

- side effects
- reciprocal influences with other substances or products
- malfunctions
- technical faults
- contraindications
- adulteration
- any hazards

REFERENCES

Recommendations

- S. Nag, D. Beyer, J. Friedland, P. Grimm, R. Nath, American Brachytherapy Society (ABS) Recommendations for Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 44, No. 4, 789-799, 1999.
- S. Nag, W. Bice, K. de Wyngaert, B. Prestidge, R. Stock, Y. Yu, The American Brachytherapy Society Recommendations for permanent Prostate Brachytherapy Postimplant Dosimetric Analysis, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol 46 No1, 221-230, 2000.
- D. Ash, A. Flynn, J. Battermann, T. de Reijke, P. Lavgnini, L. Blank, ESTRO/EAU/EORTC Recommendations on Permanent Seed Implantation for Localized Prostate Cancer, *Radiotherapy and Oncology* 57, 315-321, 2000.

Clinical publications

- N. N. Stone, R. G. Stock, Prostate Brachytherapy: Treatment Strategies, *The Journal of Urology* Vol. 162, 421-426, 1999.
- J. Blasko, Yan Yu, Lowell Anderson et. al., Permanent Prostate Seed Implant Brachytherapy: Report of the American Association of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64", *Medical Physics* Vol. 26, No. 10, (1999).
- P. D. Grimm, J. C. Blasko, J. E. Sylvester, R. M. Meier, W. C. Cavanagh, 10-Year Biochemical (Prostate-Specific Antigen) Control of Prostate Cancer with 125I Brachytherapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 1, 31-40, 2001.
- S. Nag, J. P. Ciezki, R. Cormack, Stephen Doggett, K. de Wyngaert, G. K. Edmundson, R. G. Stock, N. N. Stone, Y. Yu, M. J. Zelefsky, Intraoperative Planning and Evaluation of Permanent Prostate Brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 51, No. 5, 1422-1430, 2001.
- S. Smathers, K. Wallner, T. Korssjoen, C. Bergsagel, R. H. Hudson, S. Sutlief, J. Blasko, Radiation Safety Parameters Following Prostate Brachytherapy, *Int. J. Oncology Biol. Phys.*, Vol. 45, No. 2, 397-399, 1999.

Additional references

- Cesaretti JA, Stone NN, Skouteris VM, Park JL, Stock RG. Brachytherapy for the Treatment of Prostate Cancer. *Cancer J.* 2007 September/October;13(5):302-312.

- Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Momma T. Acute urinary morbidity following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Clin Oncol*. 2005 Aug;10(4):262-8.
- Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*. 2006 Aug;24(3):289-95. Review.
- Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Apr 1;41(1):101-8.
- Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jun 1;50(2):335-41.
- Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Gutman S, Lief J. Long-term rectal function after permanent prostate brachytherapy. *Cancer J*. 2007 Mar-Apr;13(2):95-104.
- Mabweesh NJ, Chen J, Stenger A, Matzkin H. Preimplant predictive factors of urinary retention after iodine 125 prostate brachytherapy. *Urology*. 2007 Sep; 70(3):548-53. 8. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol*. 1998 Oct; 160(4):1379-82. Review.
- Nag S, Ellis RJ, Merrick GS, Bahnson R, Wallner K, Stock R; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society recommendations for reporting morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):462-70. Review.
- Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Lief JH, Sutlief S. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer*. 2001 Oct 20;96(5):313-9.
- Shah JN, Ennis RD. Rectal toxicity profile after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: use of a comprehensive toxicity scoring system and identification of rectal dosimetric toxicity predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):817-24. Epub 2005 Nov 16.
- Davis BJ, Kinnick RR, Fatemi M, Lief EP, Robb RA, Greenleaf JF. Measurement of the ultrasound backscatter signal from three seed types as a function of incidence angle: application to permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 15;57(4):1174-82.
- Norton E. Implementing the universal protocol hospital-wide. *AORN J*. 2007 Jun;85(6):1187-97.
- Hylka SC. Ensuring consistent time-out in a system. *OR Manager*. 2006 Jul;22(7):10.

- Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, Stock RG, Stone NN, Yu Y, Zelefsky MJ; Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Dec 1;51(5):1422-30.
- Nelson N. Stone, Jiten Roy, Suzanne Hong, Yeh-Chi Lo, Richard G. Stock Prostate gland motion and deformation caused by needle placement during Brachytherapy. Brachytherapy 1 (2002) 154–160
- Adam Raben, Sarah Sammons, Sang Sim, Hansen Chen, Alexandra Hanlon, Abhirup Sarkar, Viroon Donavanik, Arnold Geltzeiler, Bruce Benge, Andrew Glick, Dayee Jacob, Paul Koprowski. Initial comparison of inverse optimization, modified peripheral technique, and geometric optimization as real-time intraoperative computer planning options for permanent seed implantation of the prostate Brachytherapy 6 (2007) 238-245
- John G. Strang, MD, Deborah J. Rubens, MD, Ralph A. Brasacchio, MD, Yan Yu, MD and Edward M. Messing, MD. Real-Time US versus CT Determination of Pubic Arch Interference for Brachytherapy. Radiology. 2001; 219:387-393
- Carl Salembier, Pablo Lavagnini, Philippe Nickers, Paola Mangilia, Alex Rijnders, Alfredo Polo, Jack Venselaar, Peter Hoskin. A supplement to ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate Brachytherapy. Radiotherapy and Oncology 83 (2007) 3–10
- N.N. Stone, R.G. Stock, Complications Following Permanent Prostate Brachytherapy, European Urology 41 (2002), 427-433

Mary Jane Gosen 2/28/14

MARY JANE GOSEN
A NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES AUGUST 2, 2015

ГЕРБ ШТАТА МЭРИЛЕНД
Штат Мэриленд
Офис Секретаря Штата

Данный Апостиль не действителен для использования где-либо в пределах
Соединённых Штатов Америки, на её территориях или в её владениях.

Данный Апостиль не удостоверяет содержания документа, на который он выдаётся.

Апостиль

(Гаагская конвенция от 5 октября 1961 года)

1. Страна: Соединённые Штаты Америки Настоящий
официальный документ
2. был подписан **Лореттой И. Найт**
3. выступающей в качестве **Клерка Окружного Суда Округа Монтгомери**
4. скреплён печатью/штампом **Окружного Суда Округа Монтгомери**

Удостоверен

5. в г. Аннаполис, штата Мэриленд
6. **04 марта 2014 года**

7. Секретарём Штата Мэриленд

8. №164334

9. Печать

(ТИСНЕНАЯ ПЕЧАТЬ:
ПЕЧАТЬ ОФИСА СЕКРЕТАРЯ
ШТАТА МЭРИЛЕНД ГЕРБ
ШТАТА МЭРИЛЕНД / ДЕВИЗ
НА ГЕРБЕ: "ТВЁРДОСТЬ В
ДЕЛАХ, МЯГКОСТЬ В
СЛОВАХ")

10. Подпись

(ПОДПИСЬ)

Секретарь Штата

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ:

**«Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard
BrachySource с системами доставки и без систем доставки, с
принадлежностями»**

(подпись)

Гэри Д. Долч

Старший Вице Президент по

качеству, регулированию и медицинским вопросам

ОПИСАНИЕ ПРОДУКТА

«Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системами доставки и без систем доставки, с принадлежностями» (далее по тексту «микроисточники»).

Микроисточники производятся в следующих вариантах исполнения:

I. Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системами доставки, варианты исполнения:

1. Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки SourceLink – SourceLink Delivery System (Iodine):
 - 1.1. Микроисточники Bard BrachySource ¹²⁵Implant Seed.
 - 1.2. Соединители-спейсеры микроисточников SourceLink 5.5mm Standard SourceLink Model #70301
 - 1.3. Соединители-спейсеры микроисточников SourceLink 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink Model #70302
 - 1.4. Соединители-спейсеры микроисточников SourceLink 5.0mm Extension SourceLink Model #70303
2. Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки SourceLink, заряженные в иглы - Bard BrachySource ¹²⁵Implants Preloaded in Needles.
3. Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки ReadyLink – Bard ReadyLink System with BrachySource I-125.
4. Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки QuickLink – Bard QuickLink Cartridges with BrachySource I-125 Device:
 - 4.1. Микроисточники в картриджах Bard BrachySource I-125 Device in QuickLink.
 - 4.2. Соединители-спейсеры микроисточников в картриджах QuickLink Cartridge 5.5 mm Standard SourceLink
 - 4.3. Соединители-спейсеры микроисточников в картриджах QuickLink Cartridge 0.5 mm Seed-to-Seed SourceLink
 - 4.4. Соединители-спейсеры микроисточников в картриджах QuickLink Cartridge 5.0 mm Extension SourceLink

II. Микроисточники радиоактивного излучения для брахитерапии Bard BrachySource без систем доставки, варианты исполнения:

1. Микроисточники россыпью - Bard BrachySource ¹²⁵Implant Seed.

2. Микроисточники в картриджах Bard BrachySource ¹²⁵Implant Seed in Cartridges.

III. Принадлежности:

1. Загрузочное устройство QuickLink Loader, 1 шт.
2. Запасные части для загрузочного устройства QuickLink Loader - QuickLink Loader Spare Part:
 - 2.1. Адаптеры для игл Primary Needle Adapter, не более 5 шт.
 - 2.2. Адаптеры для игл Luer Needle Adapter, не более 5 шт.
 - 2.3. Адаптеры для игл Small Hub Needle Adapter, не более 5 шт.
 - 2.4. Адаптеры для игл Primary Needle Adapter, Locked, не более 5 шт.
 - 2.5. Стекла окошка Shielding Glass, не более 5 шт.
 - 2.6. Стилеты Stylet, не более 5 шт.
3. Загрузочное устройство SourceLink Loader Manual Radionuclide Applicator System, 1 шт.
4. Система загрузки микроисточников в иглы QuickLink Relay - QuickLink Relay System Components:
 - 4.1. Проводники игл Applicator Needle Relay, не более 30 шт.
 - 4.2. Проводники игл клипированные Applicator Relay, Clipped, не более 30 шт.
 - 4.3. Проводники игл BrachyStar Relay, не более 30 шт.
 - 4.4. Проводники игл клипированные BrachyStar Relay, Clipped, не более 30 шт.
 - 4.5. Штативы проводников QuickLink Relay Rack, не более 5 шт.
 - 4.6. Стилеты QuickLink Relay Stylet, не более 30 шт.
 - 4.7. Зажимы QuickLink Relay Clip, не более 30 шт.

Характеристики микроисточников Bard BrachySource

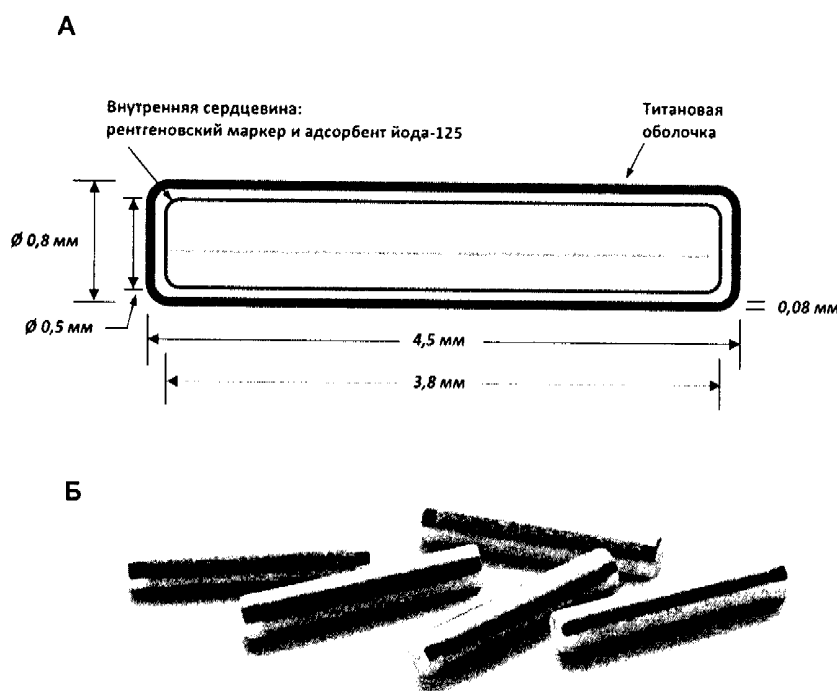


Рисунок 1. Схематическое устройство микроисточника – А, и его фотография – Б.

Микроисточник представляет собой закрытый радиоактивный источник. Каждый микроисточник (**Рисунок 1**) представляет собой герметически заваренную (с помощью лазерной сварки) титановую капсулу: длина 4,5 мм, диаметр 0,8 мм, толщина стенки 0,08 мм. Внутри герметичной титановой капсулы, находится металлическая трубка-сердцевина – являющаяся носителем радиоактивного изотопа и рентгеновским маркером (длина 3,8 мм, диаметр 0,5 мм). Радиоактивный изотоп йода-125 адсорбирован на поверхности внутренней металлической сердцевины микроисточника.

Внутренняя сердцевина микроисточника изготавливается из алюминиевой трубки, покрытой тонким поверхностным слоем никеля и меди, служащим адсорбентом йода-125. Внутри алюминиевой трубки находится золотая нить, обеспечивающая отличную визуализацию имплантированного микроисточника с помощью рентгеноскопии и/или компьютерной томографии с минимальным затенением и искажением изображения.

Находящийся внутри титановой капсулы микроисточника радиоактивный изотоп йод-125 имеет период полураспада 59,6 дней и распадается путем электронного захвата с испусканием Оже электронов и характеристического низкоэнергетического рентгеновского (основные энергии 27,4 и 31,0 кэВ) и гамма излучения (энергия 35,5 кэВ). Оже электроны полностью поглощаются внешней титановой оболочкой.

Терапевтическое действие изделия достигается исключительно за счет рентгеновского и гамма излучения, облучающего ткани в непосредственной близости от имплантированного микроисточника, и приводящего к гибели радиочувствительных клеток опухоли.

Конструкция микроисточника обеспечивает его высокую механическую прочность и сохранение его целостности и герметичности в условиях внешних воздействий, как при нормальной эксплуатации (при перевозке и использовании в клиниках), так и при возникновении потенциальных экстремальных ситуаций.

Соединители-спейсеры SourceLink.

Для снижения вероятности послеоперационной миграции имплантированных микроисточников, в методе брахитерапии используются линейные сборки микроисточников или стрэнды. В данной конфигурации, несколько микроисточников (от 2 до 20) соединены между собой в линейную, полужёсткую сборку с фиксированным расстоянием между центрами источников.

Для создания линейной полужесткой сборки микроисточников используются инновационная система доставки SourceLink Delivery System. Данная система доставки использует специальные соединители-спейсеры SourceLink, позволяющие осуществлять обратимое, плотно-скользящее соединение индивидуальных микроисточников в линейные сборки различной длины (стрэнды). Использование соединителей разной длины даёт возможность выбора и изменения расстояниями между микроисточниками в сборке, в соответствии с требованиями лечащего врача и индивидуальными анатомическими особенностями пациента. Возможность выбора и/или изменения расстояния между микроисточниками в стрэнде является существенным инновационным преимуществом, позволяющим врачам значительно оптимизировать дозиметрическое планирование при проведении брахитерапии и обеспечить максимально комформное облучение простаты, с учётом индивидуальных особенностей органа пациента. Это дает возможность минимизировать дозовую нагрузку на уретру и прямую кишку.

Соединители-спейсеры SourceLink изготавливаются из синтетического моноволоконного биорастворимого полимерного материала, состоящего из 70% L-лактида и 30% D,L-лактида. Данный биорастворимый материал сохраняет механическую устойчивость в течении 180 дней после имплантации, обеспечивая фиксацию имплантированных микроисточников в процессе облучения поражённой ткани. Полная биodeградация материала происходит после 18-24 месяцев.

Соединители-спейсеры SourceLink имеют диаметр 0,9 мм и производятся в 3-х различных конфигурациях, обеспечивающих три варианта соединения микроисточников (Рисунок 2):

1. SourceLink 5.5mm Standard SourceLik Model #70301 – стандартный соединитель-спейсер длина соединения между торцами микроисточников 5,5 мм;
2. SourceLink 0.5mm Seed-to-Seed SourceLik Model #70302 – соединитель-спейсер для соединения микроисточник-к-микроисточнику, длина соединения между торцами микроисточников 0,5 мм;
3. SourceLink 5.0mm Extension SourceLik Model #70303 - удлиняющий соединитель-спейсер, длина соединения между торцами 5 мм.

Данные конфигурации позволяют осуществлять соединения как «микроисточник-к-микроисточнику», так и «микроисточник-спейсер-микроисточник» с возможностью выбора шага расстояния между центрами микроисточников равному 5 мм (Рисунок 2,3).

Механическое плотно-скользящее соединение микроисточников с использованием соединителей-спейсеров SourceLink позволяет осуществлять соединение и разъединение источников и соединителей-спейсеров с помощью пинцета. Данная конструкционная возможность позволяет медицинскому персоналу осуществлять соединение микроисточников в линейную сборку необходимой длины и последовательности, как в ручную с использованием пинцета, так и с помощью специального зарядного устройства – принадлежности SourceLink Loader. В случае необходимости, можно осуществлять изменение расстояния между микроисточниками в сборке непосредственно во время проведения операции. Это позволяет оптимизировать дозиметрическое планирование процедуры брахитерапии в условиях реального времени.

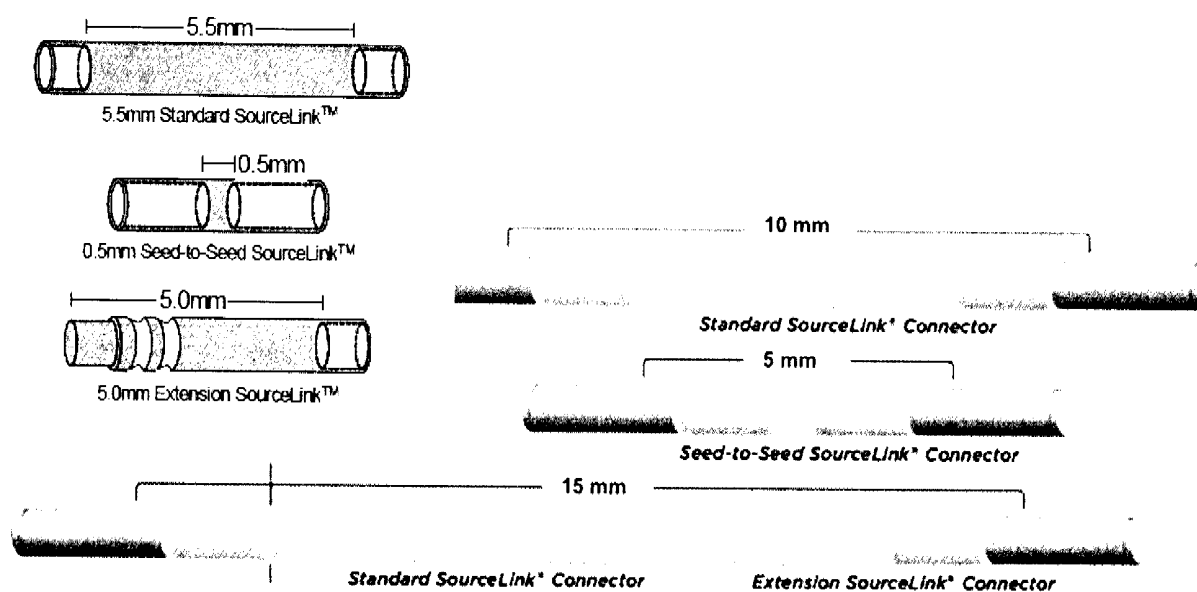


Рисунок 2. Схема линейной сборки микроисточников с использованием соединителей-спейсеров SourceLink.

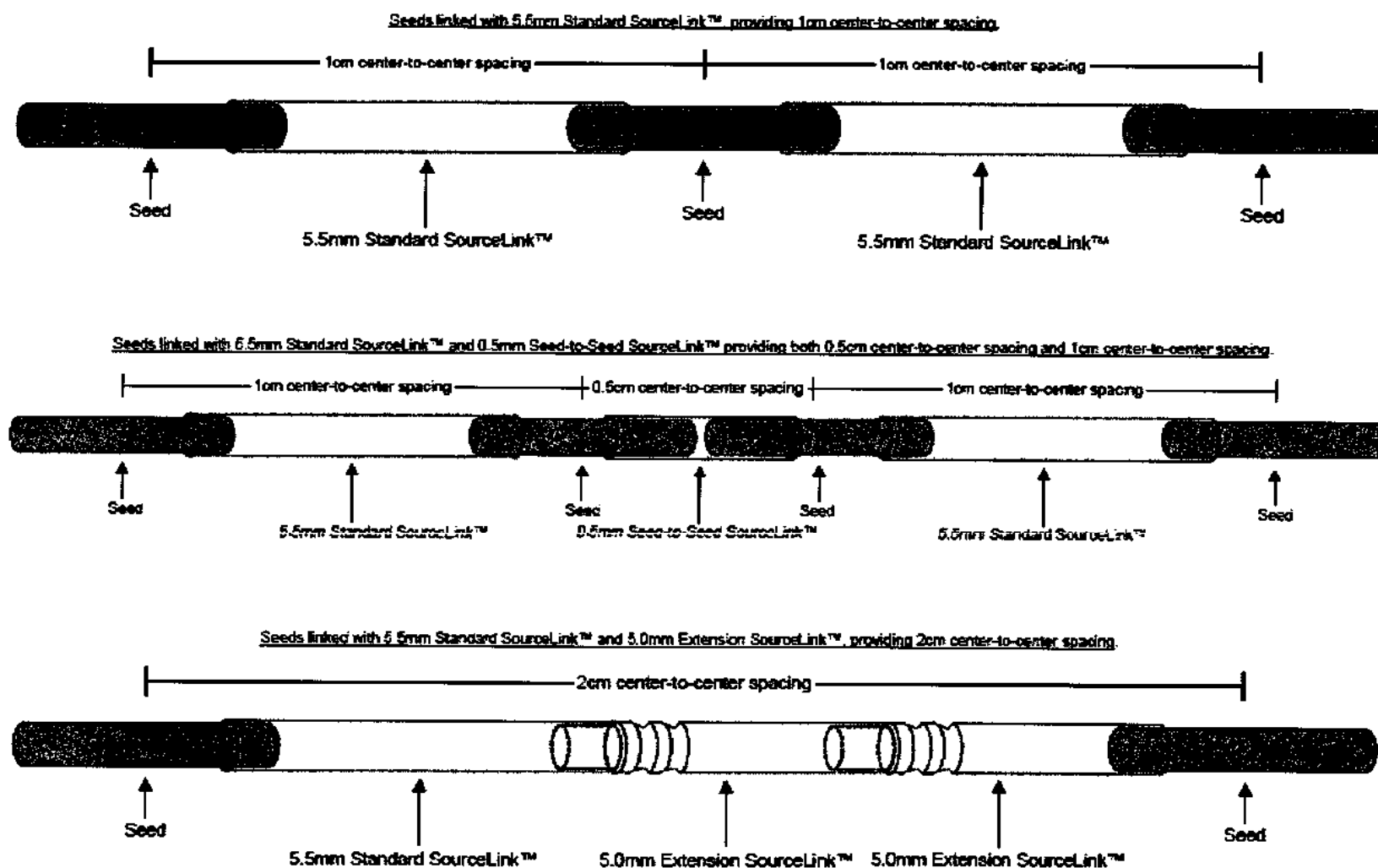


Рисунок 3. Графическая схема соединения микроисточников в линейные сборки (стрэнды) с использованием соединителей-спейсеров SourceLink

Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системами доставки

Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки SourceLink – SourceLink Delivery System (Iodine).

Система доставки микроисточников SourceLink Delivery System поставляется в следующей комплектации:

- **Микроисточники Bard BrachySource ^{125}I Implant Seed.** Индивидуальные микроисточники в требуемом количестве (до 150 шт.), с требуемой эффективной активностью в соответствии с классами активности (Таблица 1) поставляются россыпью, в укупоренном флаконе (материал изготовления – стекло или поликарбонат). Флакон с микроисточниками помещается в защитный контейнер (материал изготовления – нержавеющая сталь). Защитный контейнер помещается в маркированный стерилизационный пакет «Тайвек» (Tyvec) (материал изготовления – полиэтилен высокой плотности).
- **Соединители-спейсеры микроисточников SourceLink 5.5mm Standard SourceLink Model #70301.** Соединители-спейсеры (до 80 шт.) поставляются россыпью в маркированных полиэтиленовых стерилизационных пакетах (по 20 шт. на пакет).
- **Соединители-спейсеры микроисточников SourceLink 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink Model #70302.** Соединители-спейсеры (до 50 шт.) поставляются россыпью в маркированных полиэтиленовых стерилизационных пакетах (по 5 шт. на пакет).
- **Соединители-спейсеры микроисточников SourceLink 5.0mm Extension SourceLink Model #70303.** Соединители-спейсеры (до 50 шт.) поставляются россыпью в маркированных полиэтиленовых стерилизационных пакетах (по 10 шт. на пакет).

Микроисточники и соединители-спейсеры поставляются стерильными. В данной комплектации, система доставки SourceLink Delivery System предназначена для соединения микроисточников в линейные сборки (стрэнды) и осуществления зарядки имплантационных игл в медицинском учреждении как в ручную, так и с использованием принадлежности, зарядного устройства SourceLink Loader.

Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки SourceLink, заряженные в иглы - Bard BrachySource ^{125}I Implants Preloaded in Needles.

В данном варианте исполнения, микроисточники в требуемом количестве и с требуемой эффективной активностью поставляются производителем соединенными в линейные сборки с помощью соединителей-спейсеров SourceLink и загруженными в имплантационные иглы. Количество микроисточников и последовательность их соединения в каждой игле определяется индивидуальным заказом. Иглы, содержащие соединённые микроисточники помещаются в стерилизационную блистер-упаковку (материал изготовления поликарбонат). Иглы, содержащие микроисточники, поставляются стерильными и готовыми к имплантации.

Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки ReadyLink – Bard ReadyLink System with BrachySource I-125.

В данном варианте исполнения, микроисточники поставляются в требуемом количестве и с требуемой эффективной активностью, предварительно соединённые в линейные сборки с использованием соединителей-спейсеров SourceLink. Количество микроисточников и последовательность их соединения в линейных сборках определяется в соответствии с требованиями медицинского учреждения на основании индивидуального заказа.

В поставляемых линейных сборках, возможны три варианта последовательности соединения микроисточников в каждой сборке:

Стандартный вариант соединения (Standard Configuration) - 10 микроисточников соединённых в сборку с расстоянием между центрами источников 10 мм,

Вариабельный вариант соединения (Variable Configuration) - линейные сборки из 5, 4 или 3 соединённых микроисточников с расстоянием между центрами 10 мм),

Индивидуализированный (рецептурный) вариант соединения (Prescription Configuration), микроисточники соединены в линейные сборки длиной до 80 мм исполненные в соответствии с индивидуальным заказом для конкретного пациента.

Вариабельный и стандартный варианты соединения могут иметь дополнительные линейные сборки в рецептурной конфигурации для создания специальных конфигураций загрузки игл.

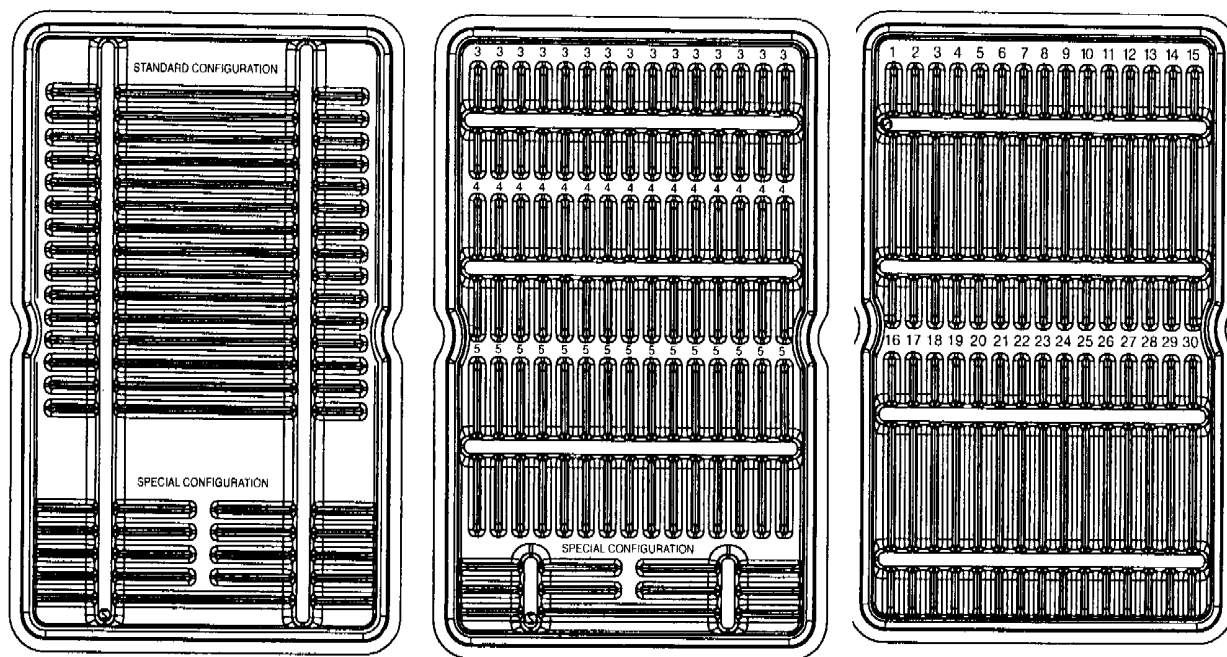


Рисунок 4. Варианты размещения микроисточников в подложках держателях ReadyLink (слева на право: стандартная, вариабельная и рецептурная конфигурации)

Линейные сборки микроисточников (до 60 сборок) помещаются в полимерную подложку держатель (материал поликарбонат), обеспечивающую фиксацию и сохранность сборок при транспортировке (Рисунок 4). Подложка-держатель помещается в металлическую защитную коробку-контейнер (материал изготовления – сплав олова). Защитный контейнер и одноразовый пинцет для обращения со сборками, помещаются в герметичную стерилизационную блистер упаковку (материал изготовления поликарбонат).

Система доставки микроисточников ReadyLink Delivery System, объединяет в себе преимущества микроисточников соединённых в линейные сборки с использованием соединителей-спейсеров SourceLink, с возможностью удобной зарядки имплантационных игл в медицинском учреждении. Данная система доставки позволяет оптимизировать проведение операций с учётом индивидуальных особенностей проведения каждой процедуры имплантации и количества операций, проводимых в клинике.

Микроисточники радиоактивного излучения на основе йода-125 Bard BrachySource с системой доставки QuickLink – Bard QuickLink Cartridges with BrachySource I-125 Device

Инновационная система доставки микроисточников QuickLink предназначена для осуществления соединения микроисточников в линейные сборки требуемой длины и с требуемым расстоянием между центрами микроисточников с использованием соединителей-спейсеров SourceLink, а также зарядки имплантационных игл непосредственно в медицинском учреждении, в соответствии с предписанием врача, проводящего процедуру брахитерапии. Данная система доставки позволяет осуществлять наиболее индивидуализированный подход к осуществлению процедуры брахитерапии с обеспечением максимального удобства и простоты его реализации.

В данном варианте исполнения, микроисточники в требуемом количестве и с требуемой эффективной активностью, а также соединители-спейсеры SourceLink различной длины, поставляются заряженными в индивидуальные одноразовые картриджи QuickLink Cartridges (материал изготовления – поликарбонат).

Каждый картридж содержит до 20 микроисточников требуемой эффективной активности и до 20 соединителей – спейсеров требуемой длины и конфигурации. Для надежной идентификации, каждый картридж маркируется изображением содержащегося компонента, и индивидуальным идентификационным ключом.

В данном варианте исполнения микроисточники поставляются в следующей комплектации :

- **Микроисточники в картриджах Bard BrachySource I-125 Device in QuickLink** Микроисточники в требуемом общем количестве (до 150 шт. на комплект), с требуемой эффективной активностью в соответствии с классами активности (Таблица 1) поставляются в картриджах QuickLink. До 7 индивидуальных картриджей с микроисточниками помещается в металлическую защитную коробку–контейнер (материал изготовления – сплав олова) с пенопропиленовой вкладкой. Коробка–контейнер помещается в герметичную стерилизационную блистер упаковку (материал изготовления – поликарбонат). По требованию заказчика возможна поставка картриджей упакованных в индивидуальные стерилизационные пакеты (материал изготовления –полиэтилен). Каждый картридж в стерилизационном пакете помещенных в индивидуальный защитный стальной пенал.

- **Соединители-спейсеры микроисточников в картриджах QuickLink Cartridge 5.5mm Standard SourceLink.** Соединители–спейсеры (общее количество до 80 шт. на комплект) поставляются в картриджах до 20 соединителей–спейсеров на картридж. Каждый картридж помещается в индивидуальный стерилизационный пакет «Тайвек» (Tyvec). Материал изготовления: полиэтилен высокой плотности.

- **Соединители-спейсеры микроисточников в картриджах QuickLink Cartridge 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink.** Соединители–спейсеры (общее количество до 80 шт. на комплект) поставляются в картриджах до 20 соединителей–спейсеров на картридж. Каждый картридж помещается в индивидуальный стерилизационный пакет «Тайвек» (Tyvec). Материал изготовления: полиэтилен высокой плотности.

- **Соединители-спейсеры микроисточников в картриджах QuickLink Cartridge 5.0mm Extension SourceLink.** Соединители–спейсеры (общее количество до 80 шт. на комплект) поставляются в картриджах до 20 соединителей–спейсеров на картридж. Каждый картридж помещается в индивидуальный стерилизационный пакет «Тайвек» (Tyvec). Материал изготовления: полиэтилен высокой плотности.

Для соединения микроисточников и соединителей-спейсеров SourceLink в картриджах QuickLink в линейные сборки, используется принадлежность - загрузочное устройство QuickLink Loader, позволяющие осуществлять последовательное диспенсирование индивидуальных компонентов картриджей устанавливаемых в загрузочное устройство, соединение микроисточников и соединителей-спейсеров в сборки с требуемой длиной и последовательностью микроисточников, а также зарядку сборок в имплантационные иглы, как напрямую, так и с использованием принадлежности для переноса сборок микроисточников – системы QuickLink Relay.

Микроисточники радиоактивного излучения для брахитерапии Bard BrachySource без систем доставки

Микроисточники россыпью - Bard BrachySource ¹²⁵Implant Seed.

По требованию заказчика индивидуальные микроисточники в требуемом количестве (до 150 шт.), с требуемой эффективной активностью в соответствии с классами активности (Таблица 1) поставляются россыпью, в укупоренном флаконе (материал изготовления – стекло или поликарбонат). Флакон с микроисточниками помещается в защитный контейнер (материал изготовления – нержавеющей сталь). Защитный контейнер помещается в маркированный стерилизационный пакет «Тайвек» (Tyvec) (материал изготовления – полиэтилен высокой плотности) В данной комплектации, источники предназначены для зарядки имплантационных картриджей и/или имплантационных игл непосредственно в медицинском учреждении. Микроисточники поставляются стерильными.

Микроисточники в картриджах Bard BrachySource ¹²⁵Implant Seed in Cartridges.

В данном варианте исполнения, микроисточники поставляются, в требуемом количестве и с требуемой эффективной активностью, заряженными в защитных картриджах (материал изготовления нержавеющей сталь – поликарбонат) по 15 или 20 штук в картридже. Микроисточники в картриджах поставляются стерильными, в стальном защитном контейнере. Защитный контейнер помещается в стерилизационный пакет «Тайвек» (Tyvec). Материал изготовления – полиэтилен высокой плотности). Микроисточники в картриджах предназначены для проведения имплантации с использованием имплантационного устройства, поставляющимся отдельно другими производителями.

СПЕЦИФИКАЦИИ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ЭФФЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ

Микроисточники, во всех вариантах и исполнениях, поставляются с эффективной (внешней) активностью от 0,188 до 0,955 мКи в соответствии с классами активности, приведёнными в Таблице 1. Выбор активности микроисточников должен быть сделан по усмотрению врача.

Таблица 1. Классы активности микроисточников

Номер класса	Активность эффективная, мКи
1	0,188
2	0,205
3	0,220
4	0,240
5	0,260
6	0,283
7	0,305
8	0,330
9	0,360
10	0,393
11	0,425
12	0,460
13	0,498
14	0,543
15	0,585
16	0,638
17	0,690
18	0,748
19	0,813
20	0,883
21	0,955

Фирма изготовитель проводит сертификационный анализ эффективной активности всех поставляемых источников в рамках квалификационных испытаний. Класс активности микроисточников указывается в Сертификате, прилагаемом с каждой поставкой. Активность микроисточника на дату применения соответствует значениям, рассчитываемым по формуле:

$$A=A_0*\exp(-\ln 2*t/T(1/2))$$

где A_0 – активность на дату калибровки производителя, t - время в днях между датой калибровки и расчётной датой, $T(1/2)$ - период полураспада йода-125 в днях (59,6 суток), $\ln 2 \sim 0,693$

Эффективную активность микроисточников на дату применения можно рассчитать при помощи Таблицы 2.

Таблица 2. Расчет распада йода-125 для определения эффективной активности микроисточников (период полураспада 59,6 дней)

Дни	Фактор распада	Дни	Фактор распада
-5	1,060	12	0,869
-4	1,048	13	0,859
-3	1,036	14	0,849
-2	1,024	15	0,839
-1	1,012	16	0,830
0	1,000	17	0,820
1	0,988	18	0,811
2	0,977	19	0,801
3	0,966	20	0,792
4	0,954	21	0,783
5	0,943	28	0,721
6	0,932	35	0,665
7	0,922	42	0,613
8	0,911	49	0,565
9	0,900	56	0,520
10	0,890	63	0,480
11	0,880	70	0,442

ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОИСТОЧНИКОВ

Микроисточники имеют цилиндрическую форму и имеют следующие размеры:

Длина: 4,5 мм.
 Внешний диаметр: 0,8 мм
 Толщина стенки материала капсулы: 0,08 мм

ДОЗИМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОИСТОЧНИКОВ

В данном разделе приведены дозиметрические и радиационные характеристики микроисточников необходимые для осуществления правильного дозиметрического планирования при проведении процедуры брахитерапии. Распределение радиационного поля микроисточника рассчитано в соответствии с требованиями AAPM TG43 и подтверждено независимыми экспериментами.

Мощность кермы в воздухе (U) рассчитывается по формуле:

$$U = 1,270 \times A_{\text{эф}}$$

где $A_{\text{эф}}$ эффективная активность источника в мКи.

Основные дозиметрические характеристики микроисточников представлены в Таблице 3.

Для аппроксимации функции $g(r)$ в расчетах можно использовать следующие функции :

1) Полином 3-го порядка (расстояние 0,5-7,0 см). Коэффициенты полинома:

A: 1.0347387

B: $-14.1558 \cdot 10^{-3}$

C: $-455.219 \cdot 10^{-4}$

D: $455.8 \cdot 10^{-5}$

2) Полином 5-го порядка (расстояние 0,2-7,0 см) Коэффициенты полинома:

A0: 0.977972

A1: 0.184619

A2: -0.211529

A3: 0.057423

A4: -0.007055

A5: 0.000332

Данные по анизотропии микроисточников приведены в Таблице 4.

Таблица 3. Основные дозиметрические характеристики микроисточника

Константа мощности дозы (установленная по данным измерения с использованием прибора WAFAC (NIST 1999)	$0,98 \cdot 10^{-2} \text{ Гр час}^{-1} \text{U}^{-1}$ $1,24 \cdot 10^{-2} \text{ Гр час}^{-1} \text{мКи}^{-1}$
Усреднённая константа анизотропии	0,94
Фактор пересчёта эффективной активности в истинную активность (активность содержащуюся внутри источника)	1,7
Радиальное распределение дозы в зависимости от расстояния от центра микроисточника:	
Расстояние от центра микроисточника, мм	Функция радиального распределения дозы, $g(r)$
1	0,941
2	1,003
3	1,024
5	1,033
7,5	1,022

10	1,000
15	0,937
20	0,856
25	0,772
30	0,691
35	0,612
40	0,540
45	0,475
50	0,415
60	0,314
70	0,236

Таблица 4. Данные по анизотропии (функция анизотропии $\Phi(r, \theta)$ микроисточников

$r[\text{mm}]/\theta$	0°	5°	10°	15°	20°	25°	30°	35°	40°	45°	50°
0,5	0.524	0.668	0.562	0.614	0.688	0.759	0.816	0.862	0.898	0.936	0.956
1	0.423	0.599	0.579	0.635	0.698	0.756	0.808	0.852	0.888	0.916	0.943
2	0.453	0.611	0.617	0.668	0.722	0.777	0.819	0.856	0.891	0.918	0.941
3	0.500	0.637	0.649	0.698	0.750	0.799	0.841	0.873	0.903	0.926	0.950
5	0.564	0.657	0.672	0.715	0.761	0.803	0.838	0.869	0.901	0.925	0.941
7	0.607	0.682	0.700	0.741	0.781	0.814	0.845	0.888	0.912	0.926	0.945
	55°	60°	65°	70°	75°	80°	85°	90°	$\Phi_{\text{an}}(r)$	Φ_{an}	
0.5	0.975	0.988	0.998	0.973	0.988	0.994	0.998	1.000	N/A	0.941	
1	0.963	0.982	0.993	1.005	1.012	0.989	0.998	1.000	0.942		
2	0.962	0.980	0.995	1.002	1.012	1.015	0.994	1.000	0.937		
3	0.967	0.985	1.005	1.011	1.012	1.018	1.023	1.000	0.947		
5	0.958	0.973	0.982	0.995	1.002	1.003	1.011	1.000	0.938		
7	0.969	0.982	0.984	0.998	0.997	1.011	1.005	1.000	0.944		

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ

Клиническая эффективность медицинского изделия обеспечивается исключительно взаимодействием ионизирующего рентгеновского и гамма излучения, испускаемого микроисточником, с близлежащими тканями, приводящим к гибели радиочувствительных опухолевых клеток.

Корпус микроисточника изготавливается из чистого титана марки Crade 2, обеспечивающего хорошую биосовместимость. Соединители-спейсеры SourceLink изготавливаются из синтетического моноволоконного биорастворимого полимерного материала, состоящего из 70% L-лактида и 30% D,L-лактида и сохраняют механическую устойчивость в течении 180 дней после имплантации. Данный вид биорастворимого полимерного материала широко используется в производстве имплантируемых изделий медицинского назначения и имеет подтверждённую хорошую биосовместимость.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДО СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ДАТЫ, СРОК ГОДНОСТИ

Срок годности микроисточников определяется периодом полураспада йода-125. Эффективная активность микроисточников на дату имплантации не должна быть ниже первого класса эффективной активности (0,188 мКи). Таким образом, при поставке микроисточников с эффективной активностью 0,955 мКи (21 класс активности), их срок годности не должен превышать 5 месяцев от даты калибровки. В случае индивидуализированных рецептурных заказов, срок годности «использовать до даты» указывается на маркировочном ярлыке. Срок годности соединителей-спейсеров SourceLink не более 6 месяцев от даты производства.

ДАННЫЕ О ПРОИЗВОДСТВЕ

Микроисточники поставляются партиями с эффективной активностью соответствующей одному из 21 классов активности. Каждая производственная серия имеет уникальный номер серии, а каждая поставляемая партия уникальный сертификат. Маркировочные ярлыки наклеиваются на флаконы с микроисточниками, первичную потребительскую упаковку (стерилизационный пакет или блистер упаковку) и защитную упаковку. На маркировочном ярлыке, наклеенном на первичную упаковку и защитный контейнер, указываются эффективная активность микроисточников и дата калибровки. Эффективная активность и дата калибровки также указываются на сертификате, прилагаемом к каждой поставке.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЗАЩИТА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Клиника, в которой осуществляется лечение с использованием микроисточников, должна иметь лицензию на работу с радиоактивными веществами (йод-125) и источниками ионизирующего излучения.

ВНИМАНИЕ! Только квалифицированный персонал, прошедший необходимое специализированное обучение в соответствии с требованиями радиационной безопасности может быть допущен к работе с микроисточниками.

При работе и обращении с микроисточниками необходимо использовать личные дозиметры и средства мониторинга уровня радиации.

При работе и хранении необходимо соблюдать должные методы защиты от радиации. Использование защиты с толщиной эквивалентной 0,5 мм свинца достаточно для практически полного поглощения низкоэнергетического излучения йода-125. При обращении с микроисточниками необходимо придерживаться правила минимизации времени и максимизации расстояния от источника. Необходимо избегать прямого контакта с микроисточниками и использовать щипцы для работы с индивидуальными источниками и их линейными сборками. Необходимо избегать возможности деформации микроисточников, повреждения их поверхности, и непосредственного контакта с острыми и режущими предметами.

Клиническое использование изделия во всех комплектациях должно соответствовать всем инструкциям по эксплуатации приложенным к данному изделию.

ВНИМАНИЕ! Только квалифицированный персонал получивший требуемое специализированное обучение в соответствии с требованиями радиационной безопасности допускается к работе с микроисточниками.

УПАКОВКА

Микроисточники радиоактивного излучения с принадлежностями упаковываются в индивидуальную защитную упаковку маркируемую в соответствии с содержимым компонентами. Микроисточники во флаконах, микроисточники в картриджах, их линейные сборки, соединители-спейсеры SourceLink, и имплантационные иглы поставляются стерильными в первичной потребительской упаковке. Первичная упаковка помещается во вторичную радиационнозащитную упаковку. Защитная упаковка с паспортом и инструкциям по эксплуатации укладываются в транспортную упаковку Тина А, имеющую амортизационные прослойки из картона и пенополиуретана.

После получения, внешняя и внутренняя упаковки должны быть проверены на предмет повреждения, правильной маркировки и комплектности поставки. Запрещается использование продукта в случае повреждения внутренней упаковки. Микроисточники в первичной упаковке должны храниться с соблюдением надлежащих мер радиационной безопасности и контроля.

ВНИМАНИЕ! Пожалуйста, убедитесь в отсутствии повреждения первичной стерильной упаковки. В случае её повреждения, использование изделия запрещено.

Первичная стерилизационная упаковка может быть открыта только в стерильных условиях.

МАРКИРОВКА

Микроисточники поставляются партиями с эффективной активностью соответствующей одному из 21 классов активности. Каждая производственная серия имеет уникальный номер серии, а каждая поставляемая партия уникальный сертификат. Маркировочные ярлыки наклеиваются на флаконы с микроисточниками, первичную потребительскую упаковку (стерилизационный пакет или блистер упаковку) и защитную упаковку. На маркировочном ярлыке, наклеенном на первичную упаковку и защитный контейнер, указываются:

- Наименование и (или) товарный знак предприятия-изготовителя и его адрес;
- Наименование изделия;
- Надпись «Осторожно радиоактивные материалы Йод-125»;
- Знак радиационной опасности;
- Номер серии и номер сертификата партии;
- Дата калибровки;
- Количество микроисточников;
- Активность одного микроисточника;
- Общая активность микроисточников в партии;

Дополнительно на ярлыке указывается следующая информация:

- Информация о стерилизации (гамма стерилизация, одноразовое использование, повторная стерилизация не допускается)
- Информация о сроке годности- «использовать до даты»
- Знаки «Не использовать в случае повреждения упаковки» и «Перед использованием необходимо ознакомиться с инструкцией»

ТРАНСПОРТИРОВКА И ХРАНЕНИЕ

Транспортировка микроисточников осуществляется всеми видами транспорта, кроме общественного.

Хранение должно производиться в условиях складских и производственных помещений при температуре от плюс 5°C до плюс 40°C .

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Микроисточники и системы их доставки предназначены для лечения ранних стадий локализованных опухолей предстательной железы на методом контактной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии), осуществляемой путём имплантации микроисточников в поражённую ткань. По решению лечащего врача, возможно использование микроисточников как в качестве основной терапии так и в сочетании с другими видами терапии (внешняя лучевая терапия, химиотерапия и т.д.) .

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как и в случае с любыми другими источниками брахитерапии, микроисточники не рекомендуются для применения при лечении распространенных опухолей и опухолей с общим плохим (изъявленным) состоянием. Соединители-спейсеры SourceLink не должны использоваться в случаях где требуется перманентное соединение микроисточников.

Микроисточники Bard BrachySource не допускаются к использованию у беременных женщин, кормящих матерей и детей моложе 18 лет.

Микроисточники Bard BrachySource не допускаются к использованию у пациентов с жизненно опасными и серьёзными хроническими заболеваниями сердца, легких, печени и системы свертывания крови.

Возможность использования изделия при лечении больных с другими хроническими заболеваниями устанавливается лечащим врачом в соответствии с установленными правилами и рекомендациями.

Импантированные микроисточники Bard BrachySource не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Микроисточники Bard BrachySource могут использоваться у больных с такими импантированными медицинскими изделиями как кардиостимуляторы (пейсмейкеры) и искусственные суставы. Тем не менее, возможность использования медицинского изделия у больных с другими импантированными медицинскими изделиями устанавливается по усмотрению лечащего врача.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Так как терапевтический эффект микроисточников достигается за счет воздействия ионизирующего излучения на пораженные ткани, возможны негативные побочные эффекты связанные с потенциальным радиационным повреждением близлежащих здоровых тканей при использовании микроисточников Bard BrachySource.

Возможные негативные побочные эффекты, наблюдаемые в некоторых случаях после имплантации микроисточников на основе йода-125 в простату, могут включать в себя импотенцию и стриктуру уретры. Частота побочных эффектов коррелирует с такими факторами как возраст пациента и проведение транс-уретеральной резекции до или после имплантации. Осложнения также могут включать симптомы уретрит, включая увеличение частоты, повышение необходимости и затруднений при мочеиспускании, цистит, уретрит, поверхностный уретральный некроз, гематурию.

ВЫБОР ДОЗЫ И ИМПЛАНТАЦИЯ

ВНИМАНИЕ! Имплантация микроисточников должна осуществляться только квалифицированным медицинским персоналом, обученным методике брахитерапии с использованием микроисточников на основе йода-125.

Необходимое обучение и рекомендации по выполнению метода брахитерапии предоставляются фирмой C.R. Bard.

В целях обеспечения стандартов качества при лечении рака предстательной железы методом брахитерапии, были выпущены рекомендации Европейской и Американской Ассоциаций Терапевтической Радиационной Онкологии, медицинская технология «Брахитерапия локализованного рака предстательной железы (медицинская технология)», основанные на многолетнем клиническом опыте применения микроисточников на основе йода-125. Ссылки и рекомендации не могут являться заменой практического обучения проводимого опытными врачами-специалистами.

При выборе необходимой общей имплантируемой активности микроисточников, оценки распределения дозовых полей и имплантации микроисточников, необходимо придерживаться стандартных рекомендаций. Необходимо учитывать объем простаты и предыдущую историю радиационной терапии опухоли. При дозиметрическом планировании, необходимо учитывать анизотропию микроисточников.

ВНИМАНИЕ! Дозиметрическое планирование облучения должно осуществляться квалифицированным и лицензированным персоналом.

Для обеспечения максимальной эффективности брахитерапии, необходимо обеспечить аккуратное введение каждого микроисточника в его предназначенное положение в простате. Положение микроисточника должно постоянно проверяться во время процедуры имплантации. Проверка положения микроисточников может быть осуществлена с помощью ультразвука и рентгеноскопии. Микроисточники обладают отличной видимостью с минимальной степенью искажения изображения и образования артефактов.

Благодаря своей конструкции, микроисточники обеспечивают безопасное использование методов магниторезонансной томографии при соблюдении следующих условий:

ПОСТОЯННОЕ МАГНИТНОЕ ПОЛЕ

- Постоянное магнитное поле до 3-х Тесла.
- Максимальный пространственный градиент магнитного поля не более 720 Гаусс/см.

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Системы доставки микроисточников с использованием соединителей-спейсеров SourceLink и обеспечивают максимальное удобство и простоту при проведении операции. До начала операции необходимо убедиться, что все используемые инструменты находятся в соответствующем рабочем состоянии, и что все компоненты (микроисточники, соединители-спейсеры и имплантационные иглы) учтены. Точное положение микроисточников должно проверяться соответствующими методами, например, ультразвуком, который может быть скомбинирован с рентгеноскопией или компьютерной томографией.

Все необходимые системы доставки и принадлежности могут быть получены у фирмы C.R. Bard.

SOURCELINK

Для создания линейной полужесткой сборки микроисточников (аналога оплетённых или стрэндрированных микроисточников) используются инновационная система доставки SourceLink Delivery System. Соединители-спейсеры SourceLink

позволяют осуществлять обратимое плотно-скользящее соединение индивидуальных микроисточников в кастомизированные линейные сборки различной длины (стрэнды). Соединители-спейсеры SourceLink изготавливаются из синтетического моноволокопного биорастворимого полимерного материала, состоящего из 70% L-лактида и 30% D,L-лактида имеющего подтвержденную хорошую биосовместимость. Данный материал не является гигроскопичным, что способствует предотвращению заклинивания сборок микроисточников в иглах. Использование соединителей разной длины даёт возможность выбора и изменения расстояниями между микроисточниками в сборке, в соответствии с требованиями врача и индивидуальными анатомическими особенностями пациента. Соединение и разъединение микроисточников в линейные сборки осуществляется с помощью пинцета. Возможные варианты соединения микроисточников в линейные сборки представлены на Рисунке 3. Необходимо соблюдать осторожность при соединении и разъединении сборок микроисточников и избегать возможности повреждения микроисточников в процессе соединения или разъединения сборок.

Методика соединения микроисточников в линейные сборки:

1. Удерживая соединитель-спейсер SourceLink за центральную твердую часть из моноволоконного материала, поместите микроисточники и соединители-спейсеры в иглу в требуемой последовательности. Соединитель-спейсер 5.5mm Standard SourceLink обеспечивает расстояние 10 мм между центрами микроисточников. Соединитель-спейсер 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink обеспечивает расстояние между центрами микроисточников равное 5 мм. Соединитель-спейсер 5.0mm Extension SourceLink дает дополнительное расстояние между центрами равное 5 мм при использовании в сочетании с 0.5mm Seed-to-Seed SourceLink или 5.5mm Standard SourceLink.
2. Используя 2 стилета от имплантационной иглы (по одному на каждый конец иглы) постепенно сожмите стилеты с усилием около 1 кг, что позволит соединить микроисточники и соединители-спейсеры в линейную сборку. Вы почувствуете небольшое изменение в сопротивлении при соединении каждого из микроисточников и соединителей-спейсеров. После того как все микроисточники соединены, вы почувствуете заметное увеличение сопротивления. В этом случае все микроисточники соединены в сборку.
3. Выньте сборку микроисточников и соединителей-спейсеров SourceLink из иглы и визуально проинспектируйте расстояние между микроисточниками. Линейная сборка с использованием соединителей-спейсеров SourceLink готова к имплантации.

Для более удобной работы по соединению сборок из индивидуальных микроисточников и соединителей-спейсеров, поставляемых россыпью, возможно использование принадлежности SourceLink Manual Loader, которая позволяет осуществлять соединение сборок и их загрузку в иглы.

Соединители-спейсеры SourceLink совместимы со всеми типами имплантационных игл применяемых в брахитерапии. Соединители-спейсеры SourceLink рекомендуются к использованию исключительно с микроисточниками Bard BrachySource. Соединители-спейсеры системы доставки SourceLink поставляются стерильными в индивидуальных пакетах.

При планировании операции брахитерапии необходимо учитывать, что продолжительный контакт соединителей-спейсеров с такими биологическими жидкостями как моча или желчь могут привести к формированию камней. Дополнительные побочные эффекты ассоциированные с использованием SourceLink могут включать минимальное воспаление тканей и временное местное раздражение.

READYLINK

Система доставки микроисточников ReadyLink Delivery System, объединяет в себе преимущества микроисточников предварительно соединённых в линейные сборки с использованием соединителей-спейсеров SourceLink, с возможностью зарядки имплантационных игл в медицинском учреждении.. В поставляемых линейных сборках, возможны стандартные варианты последовательности соединения микроисточников (10 микроисточников соединённых с помощью соединителей-спейсеров, с расстоянием между центрами источников 10 мм), переменные варианты соединения (линейные сборки из 5, 4 или 3 соединённых микроисточников с расстоянием между центрами 10 мм), и полностью индивидуализированные (рецептурные) варианты последовательности соединения, исполняемые в соответствии с индивидуальным заказом для конкретного пациента.

Для загрузки линейных сборок микроисточников в имплантационные иглы используется следующая простая методика:

1. Используя стерильный пластиковый пинцет (входит в комплектацию поставки) выньте линейную сборку из подложки-держателя. Подложка имеет специальные выемки для облегчения доступа к сборкам при помощи пинцета.
2. При необходимости уменьшения длины сборки, используйте второй пинцет для изгиба сборки в необходимом месте влево или вправо на угол до 90 градусов, что приведет к разъединению сборки микроисточников в требуемом месте.
3. Удерживая имплантационную иглу и линейную сборку в вертикальном положении, поместите сборку во втулку иглы.
4. Удерживая линейную сборку в вертикальном положении, осторожно и постепенно продвигайте сборку внутрь втулки иглы.
5. Когда сборка почти полностью поместилась во втулку, используйте пинцет для продавливания сборки внутри иглы, оказывая легкое давление на сборку сверху.
6. Используйте стилет для продвижения сборки на требуемую позицию внутри иглы.

QuickLink

Инновационная система доставки микроисточников QuickLink Delivery System предоставляет эффективный для осуществления соединения микроисточников в линейные сборки требуемой длины и с требуемым расстоянием между центрами микроисточников (шаг 5 мм) с использованием соединителей-спейсеров SourceLink, а также зарядки имплантационных игл непосредственно в медицинском учреждении, в соответствии с предписанием врача, проводящего процедуру брахитерапии с зарядного устройства QuickLink Loader. Система доставки QuickLink Delivery System использует микроисточники, биорастворимые спейсеры BioSpacer и соединители-спейсеры SourceLink различной длины, каждые заряженные в индивидуальные одноразовые картриджи QuickLink Cartridges. Каждый картридж содержит до 20 микроисточников требуемой эффективной активности и до 20 соединителей – спейсеров требуемой длины и конфигурации. Для надежной идентификации, каждый картридж маркируется изображением содержащегося компонента и индивидуальным идентификационным

ключом для установки в загрузочное устройство. Индивидуальные картриджи помещаются в герметичные стерилизационные пакеты и поставляются стерильными.

ВНИМАНИЕ! Маркировка картриджей QuickLink:

-  Картридж с микроисточником QuickLink Cartridge
-  Картридж со стандартным 5,5 мм соединителем-спейсером SourceLink
-  Картридж с 5,0 мм удлиняющим соединителем-спейсером SourceLink
-  Картридж с 0.5мм соединителем-спейсером SourceLink
-  Картридж со спейсером аппроксиматором микроисточника BioSpacer

Принадлежность система загрузки микроисточников QuickLink Loader состоит из следующих основных узлов и компонентов (Рисунок 5):

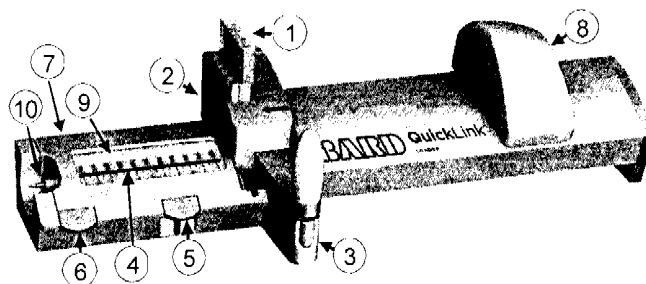


Рисунок 5. Система загрузки микроисточников QuickLink Loader

1. Картриджи QuickLink Cartridges

Картриджи, содержащие микроисточники и соединители-спейсеры. Смотрите маркировку картриджей при установке в каретку устройства.

2. Каретка

Каретка загрузочного устройства предназначена для установки картриджей QuickLink Cartridges. Каждый картридж устанавливается в индивидуальную специализированную позицию в соответствии с ключом и маркировкой. Для совмещения желаемого картриджа с позицией диспенсирования компонента картриджа, или осуществления сжатия компонентов или выгрузки сборок стилетом, каретка перемещается в перпендикулярном к устройству направлении. Для соединения микроисточников в сборки путем сжатия и выгрузки сборок, загрузочное устройство перемещается справа налево.

3. Кнопка быстрого высвобождения картриджей.

Загрузочное устройство оснащено кнопкой быстрого высвобождения картриджей для возможности быстрого изъятия и инспекции картриджей.

4. Основание устройства и линейка

Основание служит в качестве направляющего устройства для сжатия компонентов при их соединении в линейные сборки. Линейка предоставляет возможность визуальной проверки правильности соединения линейной сборки микроисточников.

5. Кнопка диспенсирования

При нажатии, кнопка обеспечивает диспенсирование единичного компонента из картриджа находящегося в позиции диспенсирования (см. каретка).

6. Кнопка створки

Кнопка предназначена для открывания или закрывания створки направляющего устройства и служащей основанием при сжатии микроисточников и соединителей-спейсеров в процессе их соединения в линейные сборки. В нормальном (не нажатом) положении, створка обеспечивает поддержку для сжатия. При нажатии кнопки, створка открывается для выгрузки сборки микроисточников.

7. Кнопка высвобождения окошка

Защитное окошко предназначено для защиты от радиации при визуальной инспекции сборок. Защитное окошко находится в закрытом состоянии. Кнопка находится на обратной стороне основания устройства. При её нажатии высвобождается стеклянное окошко (см. 9).

8. Рукоятка сжимающего устройства

Сжимающее устройства предназначено для обеспечения необходимой силы давления стилета, осуществляющего сжатие и соединение компонентов в линейную сборку. Сила сжатия установлена производителем и обеспечивает правильное и воспроизводимое усилие. Сжимающее устройство имеет две дверцы для предотвращения изгиба стилета при сжатии

9. Стеклянное окошко

Стеклянное окошко изготавливается из свинцового стекла обеспечивающего защиту от радиации и позволяет проводить визуальное наблюдение линейных сборок микроисточников в процессе их соединения.

10. Адаптер игл

Адаптер игл предназначен для присоединения имплантационных игл к системе SourceLink Loader. Выпускается четыре типа адаптера для совместимости со всеми типами имплантационных игл.

Стилет

Съёмный стилет предназначен для сжатия компонентов в линейные сборки. Для быстрого и

надежного подсоединения снабжен соединением Люэра.

При соединении микроисточников в линейные сборки с использованием загрузочного устройства QuickLink Loader используется следующая последовательность действий:

1. Оторвите защитный ярлык со дна каждого картриджа.
2. Установите картриджи в каретку согласно ключам и изображениям на каретке.
3. Сдвиньте рукоятку сжимающего устройства в крайнее правое положение до соприкосновения с задним основанием для посадки сжимающего устройства (если оно предварительно не посажено).
4. Присоедините имплантационную иглу, присоединив её втулку к адаптеру игл.
5. Сдвиньте каретку для выбора желаемого картриджа путем совмещения индикатора с изображением выбранного для диспенсирования компонента.
6. Нажмите кнопку диспенсирования для высвобождения компонента и его продвижения в паз сборки.
7. Повторите операции п. 4-5 для диспенсирования всех необходимых компонентов используемых в данной сборке.
8. Проведите визуальную инспекцию всех выбранных компонентов через стеклянное окошко. При необходимости компоненты могут быть удалены путем высвобождения стеклянного окошка для доступа к пазу сборки.
9. Передвиньте каретку в позицию, обозначенную стрелкой. Система готова к сжатию (соединению) компонентов в сборки или выгрузке готовой сборки.
10. Сдвиньте рукоятку сжимающего устройства влево для осуществления сжатия и соединения компонентов в сборку, или для её выгрузки. Продолжайте сдвигать влево до освобождения рукоятки и её полной установки.
11. Сдвиньте рукоятку сжимающего устройства в крайнее правое положение.
12. Проверьте правильность соединения через стеклянное окошко, ссылаясь на разметку линейки.
13. Сдвиньте рукоятку сжимающего устройства влево одновременно нажимая вниз на кнопку створки для её открытия в целях выгрузки сборки соединенных микроисточников через адаптер игл.
14. Сдвиньте рукоятку сжимающего устройства в крайнее правое положение.
15. Отсоедините иглу с загруженной линейной сборкой от адаптера

ВАЖНО! СТЕРИЛИЗАЦИЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ SOURCELINK LOADER, QUICKLINK LOADER И QUICKLINK RELAY SYSTEM

Перед использованием данные принадлежности должны быть очищены и простерилизованы. Очистка и дезинфекция проводится с использованием тёплой воды и изопропилового спирта. Сушка при температуре не выше 135°C. При проведении последующей стерилизации:

1. Стерилизационная упаковка. Используется упаковка, предназначенная для паровой стерилизации.
2. Условия стерилизации. Используется гравитационный автоклав, температура 135°C. Минимальное время 10 минут. При стерилизации нескольких устройств убедитесь, что автоклав не перезагружен.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Повреждение микроисточников и наличие радиоактивного загрязнения.

При правильной эксплуатации исключается возможность утечки радиоактивного йода-125 из микроисточника. В случае обнаружения радиоактивного загрязнения при повреждении микроисточников, поврежденные микроисточники необходимо изъять из материалов для последующего использования, и уведомить соответствующее должностное лицо, отвечающее за обеспечение радиационной безопасности. Все микроисточники и любое оборудование, которое контактировало с поврежденными микроисточниками, необходимо проверить на наличие загрязнения и, в случае необходимости, провести дезактивацию. Необходимо закрыть доступ в соседние помещения. Лица, привлеченные к работе должны проверяться на предмет загрязнения йодом-125. После локализации поврежденного микроисточника в герметичном защитном контейнере, загрязненная зона должна быть дезактивирована и проверена персоналом, отвечающим за обеспечение радиационной безопасности.

Потеря микроисточника

Из-за своего малого размера, микроисточник может потеряться в результате неправильного или неаккуратного обращения. В этом случае, помещение, где проводились работы, должны быть закрыты для доступа, пока микроисточник не будет найден при помощи дозиметрического оборудования.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Пациент и его ближайшие родственники должны быть проинформированы о проведённом лечении с использованием радиоактивных микроисточников, сопутствующих рисках и необходимых мерах предосторожности.

Выведение микроисточника из организма

Пациент должен быть проинформирован о возможности того, что в чрезвычайно редких случаях, микроисточник может выводиться из организма. Пациента необходимо проинструктировать о правильном обращении с микроисточником в случае его выведения из организма. Лечащий врач и клиническое учреждение, где проводилась имплантация должны быть срочно проинформированы о выведении микроисточника. Необходимо избегать прямого контакта с микроисточником. Выведенный микроисточник должен быть изолирован и локализован в подходящем контейнере (например в стеклянной банке) до получения дальнейших инструкций от специалистов клинического учреждения. В течение шести месяцев, следующих после имплантации, пациент должен пользоваться презервативами.

Риск для окружающих со стороны пациентов с имплантированными микроисточниками

Для максимального снижения вероятности потенциального воздействия радиации на членов семьи, пациенту необходимо избегать длительного телесного контакта и ограничивать контакт до 2-3 минут в день в течение первых 6 месяцев после имплантации. Беременные женщины и дети до 18 лет не должны приближаться к пациенту на расстояние менее 2 метров в течение первых 6 месяцев после операции.

Смерть пациента

В случае смерти пациента в течение двух лет после имплантации микроисточников, родственники обязаны проконсультироваться с лечащим врачом или органами санитарно - эпидемиологического надзора, ответственными за радиационную безопасность в больнице по поводу необходимых действий при похоронах. В случае смерти пациента по истечению двух лет соблюдение особых мер безопасности не требуется.

ТРЕБОВАНИЯ К ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ (УСЛОВИЯ УТИЛИЗАЦИИ).

Микроисточники подлежат утилизации через специальные фирмы в соответствии с предписанием на упаковке. Так же необходимо соблюдать официальные требования к утилизации в вашем регионе.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

В случае, если вы обнаружите что-нибудь необычное в отношении микроисточников или если у вас есть любые другие вопросы в отношении продукта, пожалуйста, немедленно свяжитесь с производителем. По всем вопросам связанным с использованием изделия, обратитесь в службу клиентской поддержки или свяжитесь с региональным дистрибьютором.

ОРГАНИЗАЦИЯ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Бард Брахиотерапия, Инк. 295 И. Лис РД. Кэрл Стрим, Иллинойс 60188, США
Телефон: (800) 977-6733 Факс: (888) 383-3839

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР В РОССИИ:

Общество с ограниченной ответственностью «Бард Рус» (ООО «Бард Рус»),
Россия, 121596, г. Москва, ул. Горбунова, д.2, этаж 5, офис А511
Тел.: +7 (499) 372-5002, факс: +7 (499) 372-5003

ОБЯЗАТЕЛЬСТВО СООБЩАТЬ О ЛЮБЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Пожалуйста немедленно проинформируйте нас о любых несчастных случаях, произошедших в связи с использованием наших продуктов, в частности в отношении:

- Побочных эффектов
- Взаимодействия с другими веществами или продуктами
- Дисфункций
- Технических проблем
- Противопоказаний
- Фальсифицированных продуктов
- Любых опасностей

Мы также хотели бы услышать от вас любые предложения в отношении улучшения наших продуктов.

ССЫЛКИ

Рекомендации

- S. Nag, D. Beyer, J. Friedland, P. Grimm, R. Nath, American Brachytherapy Society (ABS) Recommendations for Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 44, No. 4, 789-799, 1999.
- S. Nag, W. Bice, K. de Wyngaert, B. Prestidge, R. Stock, Y. Yu, The American Brachytherapy Society Recommendations for permanent Prostate Brachytherapy Postimplant Dosimetric Analysis, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol 46 No1, 221-230, 2000.
- D. Ash, A. Flynn, J. Battermann, T. de Reijke, P. Lavgnini, L. Blank, ESTRO/EAU/EORTC Recommendations on Permanent Seed Implantation

Клинические публикации

- N. N. Stone, R. G. Stock, Prostate Brachytherapy: Treatment Strategies, The Journal of Urology Vol. 162, 421-426, 1999.
- J. Blasko, Yan Yu, Lowell Anderson et. al., Permanent Prostate Seed Implant Brachytherapy: Report of the American Association of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64", Medical Physics Vol. 26, No. 10, (1999).
- P. D. Grimm, J. C. Blasko, J. E. Sylvester, R. M. Meier, W. C. Cavanagh, 10-Year Biochemical (Prostate-Specific Antigen) Control of Prostate Cancer with 125I Brachytherapy, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 1, 31-40, 2001.
- S. Nag, J. P. Ciezki, R. Cormack, Stephen Doggett, K. de Wyngaert, G. K. Edmundson, R. G. Stock, N. N. Stone, Y. Yu, M. J. Zelefsky, Intraoperative Planning and Evaluation of Permanent Prostate Brachytherapy: Report of the American Brachytherapy Society. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 5, 1422-1430, 2001.
- S. Smathers, K. Wallner, T. Korssjoen, C. Bergsagel, R. H. Hudson, S. Sutlief, J. Blasko, Radiation Safety Parameters Following Prostate Brachytherapy, Int. J. Oncology Biol. Phys., Vol. 45, No. 2, 397-399, 1999.

Дополнительная литература:

- Cesaretti JA, Stone NN, Skouteris VM, Park JL, Stock RG. Brachytherapy for the Treatment of Prostate Cancer. *Cancer J*. 2007 September/October;13(5):302-312.
- Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Momma T. Acute urinary morbidity following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Clin Oncol*. 2005 Aug;10(4):262-8.
- Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*. 2006 Aug;24(3):289-95. Review.
- Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Apr 1;41(1):101-8.
- Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jun 1;50(2):335-41.
- Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Gutman S, Lief J. Long-term rectal function after permanent prostate brachytherapy. *Cancer J*. 2007 Mar-Apr;13(2):95-104.
- Mabjeesh NJ, Chen J, Stenger A, Matzkin H. Preimplant predictive factors of urinary retention after iodine 125 prostate brachytherapy. *Urology*. 2007 Sep; 70(3):548-53. 8. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol*. 1998 Oct; 160(4):1379-82. Review.
- Nag S, Ellis RJ, Merrick GS, Bahnson R, Wallner K, Stock R; American Brachytherapy Society. American Brachytherapy Society recommendations for reporting morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):462-70. Review.
- Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Lief JH, Sutlief S. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer*. 2001 Oct 20;96(5):313-9.
- Shah JN, Ennis RD. Rectal toxicity profile after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: use of a comprehensive toxicity scoring system and identification of rectal dosimetric toxicity predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):817-24. Epub 2005 Nov 16.
- Davis BJ, Kinnick RR, Fatemi M, Lief EP, Robb RA, Greenleaf JF. Measurement of the ultrasound backscatter signal from three seed types as a function of incidence angle: application to permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 15;57(4):1174-82.
- Norton E. Implementing the universal protocol hospital-wide. *AORN J*. 2007

- Jun;85(6):1187-97.
- Hylka SC. Ensuring consistent time-out in a system. OR Manager. 2006 Jul;22(7):10.
- Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, Stock RG, Stone NN, Yu Y, Zelefsky MJ; Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Dec 1;51(5):1422-30.
- Nelson N. Stone, Jiten Roy, Suzanne Hong, Yeh-Chi Lo, Richard G. Stock Prostate gland motion and deformation caused by needle placement during Brachytherapy. Brachytherapy 1 (2002) 154–160
- Adam Raben, Sarah Sammons, Sang Sim, Hansen Chen, Alexandra Hanlon, Abhirup Sarkar, Viroon Donavanik, Arnold Geltzeiler, Bruce Benge, Andrew Glick, Dayee Jacob, Paul Koprowski. Initial comparison of inverse optimization, modified peripheral technique, and geometric optimization as real-time intraoperative computer planning options for permanent seed implantation of the prostate Brachytherapy 6 (2007) 238-245
- John G. Strang, MD, Deborah J. Rubens, MD, Ralph A. Brasacchio, MD, Yan Yu, MD and Edward M. Messing, MD. Real-Time US versus CT Determination of Pubic Arch Interference for Brachytherapy. Radiology. 2001; 219:387-393
- Carl Salembier, Pablo Lavagnini, Philippe Nickers, Paola Mangilia, Alex Rijnders, Alfredo Polo, Jack Venselaar, Peter Hoskin. A supplement to ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate Brachytherapy. Radiotherapy and Oncology 83 (2007) 3–10
- N.N. Stone, R.G. Stock, Complications Following Permanent Prostate Brachytherapy, European Urology 41 (2002), 427-433

**(ТИСЧЕНАЯ ПЕЧАТЬ: МЭРИ ДЖЕЙН ГОСЕН
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОТАРИУС
НЬЮ ДЖЕРСИ)**

(Подпись: Мэри Джейн Госен) 2/28/14

ШТАМП:

**МЭРИ ДЖЕЙН ГОСЕН
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОТАРИУС НЬЮ ДЖЕРСИ
МОИ ПОЛНОМОЧИЯ ЗАВЕРШАЮТСЯ 2 АВГУСТА 2015 ГОДА**
(Подпись: Джеймс Ф. Робинсон)

ШТАМП:

**Джеймс Ф. Робинсон Государственный
Нотариус Округ Монтгомери Мэриленд
Мои Полномочия Завершаются 15/8/2014**

Штат Мэриленд, Округ Монтгомери, Верховный Суд.

В Офисе Клерка Окружного Суда по Округу Монтгомери

Я, Лоретта И. Найт, Клерк Окружного Суда по Округу Монтгомери, штата Мэриленд, суда письменного производства, настоящим удостоверяю, что ДЖЕЙМС Ф. РОБИНСОН получил полномочия/ был назначен и квалифицирован в качестве Государственного Нотариуса начиная с 24-ого июня 2010 года.

В свидетельство чего, я ставлю свою подпись на данный документ и скрепляю его печатью Окружного Суда по Округу Монтгомери указанного 04 марта 2014 года.

(ПОДПИСЬ: Лоретта И. Найт)

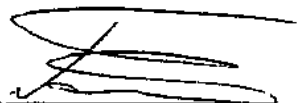
Лоретта И. Найт

Клерк Окружного Суда по Округу Монтгомери

(ТИСНЕНАЯ ПЕЧАТЬ: ОКРУЖНОЙ СУД
ПО ОКРУГУ МОНТГОМЕРИ)

LIC9 19991203

Перевел Гасанов Султан Гасанович



Город Москва.

Девятнадцатого марта две тысячи тринадцатого года.

Я, Иванов Михаил Алексеевич, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи, сделанной переводчиком Гасановым Султаном Гасановичем в моем присутствии. Личность его установлена.

Зарегистрировано в реестре за номером № 11 1956

Взыскан тариф – 100 рублей

Нотариус

Всего списано руб.
примено по 1 руб. 00 коп.
по 74 (семьдесят
четыре) руб. 00 коп.
Нотариус

11 1954

100 руб.

74 (семьдесят
четыре)