

HT SUPREME™

Drug Coated Coronary Stent System

Instruction for Use

REV: 10

Effective Date: 04 March, 2021

English	HT Supreme™ Drug Coated Coronary Stent System	Instruction for Use	1	en
Français	Système d'endoprothèse coronaire à revêtement médicamenteux HT Supreme™	Mode d'emploi	6	fr
Italiano	Sistema stent coronarico rivestito di farmaco HT Supreme™	Istruzioni per l'uso	12	it
Español	Sistema de stent coronario recubierto de fármaco HT Supreme™	Instrucciones de uso	18	es
Deutsch	HT Supreme™ medikamentenbeschichtetes Koronarstentsystem	Verwendungshinweise (IFU)	24	de
Nederlands	HT Supreme™ coronair stentsysteem met geneesmiddelcoating	Gebruiksaanwijzing	31	nl
Português	Sistema de Stent Coronário Revestido por Fármaco HT Supreme™	Instruções de Utilização	37	pt
繁體中文	HT Supreme™ 藥物塗層冠狀動脈支架系統	使用說明	43	cn
Bahasa Indonesia	HT Supreme™ Sistem Stent Koroner Berlapis Obat	Petunjuk Penggunaan	47	id



Do not re-use
Ne pas réutiliser
Non riutilizzare
No reutilizar
Ausschließlich zur einmaligen Verwendung
Niet hergebruiken
Não reutilizar
請勿重複使用
Jangan menggunakan ulang



Use-by date
Date limite de consommation
Data di scadenza
Fecha de caducidad
Ablaufdatum
Te gebruiken tot
Não utilizar após (data)
使用期限
Tanggal kedaluwarsa



Batch code
Code du lot
Codice di lotto
Código de lote
Chargennummer
Batchcode
Código do lote
批次代碼
Kode batch



Content one
Contenu Un
Contenuto uno
Contenido único
Inhalt: ein Stück
Inhoud één
Contem um
內含一件物品
Isi satu



Serial number
Numéro de série
Numero di serie
Número de serie
Seriennummer
Seriennummer
Número de série
序號
Nomor seri



Consult instructions for use
Consulter le mode d'emploi
Consultare le istruzioni per l'uso
Consulte las instrucciones de uso
Verwendungshinweise beachten
Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
Consultar as instruções de utilização
請參考使用說明
Lihat petunjuk penggunaan



Do not use if package is damaged
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
Non utilizzzare se la confezione appare danneggiata.
No utilizar si el envase se encuentra dañado
Nicht verwenden, falls Verpackung beschädigt ist
Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is
Não utilizar se a embalagem estiver danificada
如包裝已損壞，請勿使用
Jangan digunakan jika kemasan rusak



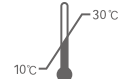
Sterilized using irradiation
Stérilisé par irradiation
Sterilizzato con irradiazione
Esterilizado mediante radiación
Durch Bestrahlung sterilisiert
Gesteriliseerd met straling
Esterilizado por irradiação
輻射滅菌
Distrikan menggunakan iradiasi



MR conditional
Compatible avec l'IRM
MR condizionale
Compatible con RM
Bedingt MR-kompatibel
MRI-veilig onder bepaalde voorwaarden
Condicional para RM
與核磁共振成像相容
MR conditional



Non-pyrogenic
Apyrogène
Apirogeno
Apirógeno
Nicht pyrogen
Niet-pyrogeen
Não pirogénico
無熱原
Non-pirogenik



Temperature limit
Limite de température
Limite di temperatura
Limite de temperatura
Temperaturgrenzwert
Temperatuurlimiet
Limite de temperatura
溫度限制
Batas suhu



Manufacturer
Fabricant
Produttore
Fabricante
Hersteller
Fabrikant
Fabricante
製造商
Produsen



Authorized representative in the European Community
Représentant agréé pour la Communauté européenne
Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
Representante autorizado en la Comunidad Europea
Bevollmächtigter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft
Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Unie
Representante autorizado na União Europeia
歐盟授權代表
Perwakilan resmi di Komunitas Eropa



Keep Dry
Garder au sec
Mantenere asciutto
Mantener seco
Vor Nässe schützen
Droog houden
Manter seco
保持乾燥
Jaga Agar Tetap Kering



Protect from heat and radioactive sources
Protéger des sources de chaleur et de radioactivité
Proteggere da calore e sorgenti radioattive
Proteger contra las fuentes de calor y de radiación
Vor Wärme- und radioaktiven Quellen schützen
Beschermen tegen hitte en radioactieve bronnen
Proteger do calor e de fontes radioativas
防止熱源和輻射源
Lindungi dari panas dan sumber radioaktif



Do not re-sterilize
Ne pas restériliser
Non risterilizzare
No reesterilizar
Nicht resterilisieren
Niet opnieuw steriliseren
Não reesterilizar
不能二次滅菌
Jangan resterilize

en

fr

it

es

de

nl

pt

cn

id

1. DEVICE DESCRIPTION

The HT Supreme™ Drug Coated Coronary Stent System (HT Supreme™ stent system) is a device/drug combination product consisting of a drug-coated balloon expandable cobalt chromium (CoCr) alloy coronary stent, and a delivery system. The stent is coated with a non-erodible base polymer layer and a drug eluting biodegradable top polymer layer. The drug eluting biodegradable polymer layer consists of a blend of sirolimus and biodegradable polymer. The stent is delivered using a rapid exchange balloon expandable delivery system. The main characteristics of the HT Supreme™ stent system are provided in Table 1.1.

Table 1.1: HT Supreme™ Stent System Product Component Description

Parameter	Characteristics
Stent Characteristics	
Available Stent Lengths (mm)	10, 15, 20, 25, 30, 35
Available Stent Diameters (mm)	2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.25, 3.50, 4.00
Stent Material	Medical grade L-605 cobalt chromium (CoCr) alloy
Base Polymer Layer	A non-erodible layer of poly n-butyl methacrylate (PBMA) covalently bonded to the stent surface.
Drug Component	A conformal coating of a biodegradable polymer loaded with 1.2 µg/mm ² of sirolimus with a maximum nominal drug content of 285 µg on the large stent 4.00 x 35 mm).
Delivery System Characteristics	
Working Length (cm)	145
Design	<ul style="list-style-type: none"> Single access port to inflation lumen. Guide wire exit notch is located 23.5 cm from tip. Designed for guide wires ≤ 0.014" (0.36 mm). Two proximal delivery system shaft markers (87 cm and 97 cm proximal to the distal tip) indicate the relative position of the delivery system to the end of the brachial or femoral artery guiding catheter.
Balloon Component	A semi-compliant balloon with two radiopaque markers located on the catheter shaft to indicate balloon positioning and expanded stent length.
Balloon Inflation Pressure	<ul style="list-style-type: none"> Nominal inflation pressure: 10 atm (1013 kPa) for 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50 diameters and 12 atm (1216 kPa) for 4.00 diameter Rated Burst Pressure (RBP): 18 atm (1824 kPa) for 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.25 and 3.50 diameters and 16 atm (1621 kPa) for 4.00 diameter
Guiding Catheter Inner Diameter	5 F, ≥0.056" I.D. (1.42 mm)
Catheter Shaft Outer Diameter (nominal)	<ul style="list-style-type: none"> Proximal: 2.0 F (0.68 mm) Distal: 2.9 F (0.95 mm)
System Crossing Profile	<ul style="list-style-type: none"> Distal: 3.6F (≤1.20mm) for 2.25, 2.50, 2.75, 3.00mm diameter 3.9F (≤1.30mm) for 3.25, 3.50, 4.00 diameter Proximal: 2.9 F (≤0.95mm) for all sizes

1.1 Device Component Description

The HT Supreme™ stent is composed of L605 cobalt chromium (CoCr) alloy and is available in multiple diameter and length combinations as described in Table 1.1. The stent is coated with a thin layer of non-erodible polymer, poly n-butyl methacrylate (PBMA), that is covalently bound to the stent surface. A top coat consists of sirolimus embedded in poly(lactic co-glycolic acid (PLGA) which is biodegradable. The HT Supreme™ stent is delivered using a rapid exchange balloon expandable delivery system with a working length of 145 cm, compatible with guide wires ≤ 0.014" and guide catheter inner diameters ≥ 5 F (0.056"). Radiopaque markers located on the catheter shaft indicate the working length of the balloon.

1.2 Drug and Polymer Component Descriptions

The HT Supreme™ stent is coated with the drug, sirolimus (active ingredient), mixed in a biodegradable polymer (inactive ingredient).

A base polymer layer (inactive ingredient) is designed to secure adhesion of the drug/biodegradable polymer top coating to the stent.

1.2.1 Sirolimus (Active Ingredient)

The active pharmaceutical ingredient in the HT Supreme™ stent is sirolimus, also known as Rapamycin. Sirolimus is a macrocyclic lactone produced by *Streptomyces hygroscopicus*. The chemical name of sirolimus is (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a -hexadecahydro-9, 27 - dihydroxy-3- [(1R)-10,21-dimethoxy-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl] -1- methylethyl]-2-pyrrolo [2, 1-c] [1,4] Oxazacycloheptriacontane-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H)-pentone. Its molecular formula is C₅₁H₇₉NO₁₃ and its molecular weight is 914.2 (g/mol). The chemical structure is shown in Figure 1.1.

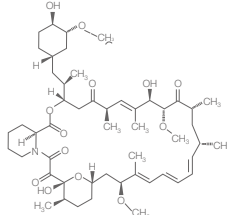


Figure 1.1 Sirolimus Chemical Structure

1.2.2 Base Polymer Layer and Biodegradable Polymer (Inactive Ingredients)

The HT Supreme™ stent contains inactive ingredients including non-erodible poly butyl-methacrylate (PBMA), a base polymer layer, and biodegradable poly (DL-lactic-co-glycolide) (PLGA), the drug matrix layer that contains sirolimus. PBMA is a homopolymer electro-grafted onto the stent surface. The PLGA drug matrix copolymer is mixed with sirolimus and applied to the PBMA coated stent. PLGA is a biodegradable linear aliphatic polymeric polymer. The chemical structures are shown in Figure 1.2.

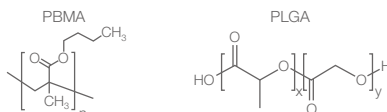


Figure 1.2: Polymer Coatings Chemical Structures

1.2.3 Product Matrix and Sirolimus Content

Table 1.2 HT Supreme™ Stent System Product Matrix and Sirolimus Content

Catalog Number	HT Supreme™ Component			Delivery Catheter
	Expanded Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Nominal Sirolimus Content (µg)	Balloon Size (mm × mm)
8.007.1805	2.25	10	59	2.25 × 10
8.007.1806	2.25	15	89	2.25 × 15
8.007.1807	2.25	20	120	2.25 × 20
8.007.1808	2.25	25	150	2.25 × 25
8.007.1809	2.25	30	180	2.25 × 30
8.007.1810	2.25	35	210	2.25 × 35
8.007.1811	2.50	10	59	2.50 × 10
8.007.1812	2.50	15	89	2.50 × 15
8.007.1813	2.50	20	120	2.50 × 20
8.007.1814	2.50	25	150	2.50 × 25
8.007.1815	2.50	30	180	2.50 × 30
8.007.1816	2.50	35	210	2.50 × 35
8.007.1817	2.75	10	59	2.75 × 10
8.007.1818	2.75	15	89	2.75 × 15
8.007.1819	2.75	20	120	2.75 × 20
8.007.1820	2.75	25	150	2.75 × 25
8.007.1821	2.75	30	180	2.75 × 30
8.007.1822	2.75	35	210	2.75 × 35
8.007.1823	3.00	10	59	3.00 × 10
8.007.1824	3.00	15	89	3.00 × 15
8.007.1825	3.00	20	120	3.00 × 20
8.007.1826	3.00	25	150	3.00 × 25

Catalog Number	HT Supreme™ Component			Delivery Catheter
	Expanded Stent Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Nominal Sirolimus Content (µg)	Balloon Size (mm × mm)
8.007.1827	3.00	30	180	3.00 × 30
8.007.1828	3.00	35	210	3.00 × 35
8.007.1829	3.25	10	80	3.25 × 10
8.007.1830	3.25	15	121	3.25 × 15
8.007.1831	3.25	20	162	3.25 × 20
8.007.1832	3.25	25	203	3.25 × 25
8.007.1833	3.25	30	244	3.25 × 30
8.007.1834	3.25	35	285	3.25 × 35
8.007.1835	3.50	10	80	3.50 × 10
8.007.1836	3.50	15	121	3.50 × 15
8.007.1837	3.50	20	162	3.50 × 20
8.007.1838	3.50	25	203	3.50 × 25
8.007.1839	3.50	30	244	3.50 × 30
8.007.1840	3.50	35	285	3.50 × 35
8.007.1841	4.00	10	80	4.00 × 10
8.007.1842	4.00	15	121	4.00 × 15
8.007.1843	4.00	20	162	4.00 × 20
8.007.1844	4.00	25	203	4.00 × 25
8.007.1845	4.00	30	244	4.00 × 30
8.007.1846	4.00	35	285	4.00 × 35

2. INTENDED USE / INDICATIONS FOR USE

The HT Supreme™ Drug Coated Coronary Stent System is indicated for improving coronary luminal diameter in patients with symptomatic heart disease due to de novo native coronary artery lesions (length ≤ 35 mm) with reference vessel diameters of 2.25 mm to 4.00 mm.

3. CONTRAINDICATIONS

The HT Supreme™ stent system is contraindicated for use in the following:

- Patients for whom antiplatelet and/or anticoagulant therapy is contraindicated.
- Patients who have lesions that prevent the complete inflation of an angioplasty balloon and/or proper placement of the stent or stent delivery system.
- Patients with known hypersensitivity or contraindication to sirolimus or structurally-related compounds, cobalt, chromium, nickel, tungsten, acrylic-polymers, PLGA polymers or contrast medium.

4. WARNINGS

- The inner packaging must not be opened or damaged prior to use in order to maintain sterility. Use of non-sterile devices creates a potential risk of patient or user infections. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient.
- Judicious patient selection is necessary because the use of this device has been associated with certain complications, including stent thrombosis, vascular complications, and/or bleeding events. See Section 8 (Potential Adverse Events/Complications) for a full list.
- This product requires the use of anticoagulation and/or antiplatelet therapy. This product should not be used in patients who are not likely to comply with the recommended antiplatelet regimen. Please refer to Section 5.2 (Pre- and Post-Procedure Antiplatelet Regimen) for important information.

5. PRECAUTIONS

5.1 General Precautions

- Stent implantation should only be performed by physicians who have received adequate training.
- Stent implantation should only be performed at hospitals where emergency coronary artery bypass graft surgery can be readily performed in the event of a potential injury or life-threatening complication.
- In cases where multiple stents are implanted, it is recommended that the stent materials be of similar composition. Contact between stents of different materials could lead to increased corrosion potential and/or potential drug interactions in the case of use with other drug eluting stents. Potential drug interactions between the HT Supreme™ stent and other drug eluting stents have not been characterized and should be avoided.
- Subsequent stent blockage or stenosis may require repeat

dilatation of the arterial segment containing the stent. The long-term outcome following repeat dilatation of endothelialized stent is currently unknown.

- Consideration should be given to the risks and benefits of use in patients with a history of severe reaction to contrast agents.
- Do not expose the delivery system to organic solvents such as alcohol or detergents as the drug carrier coating may be susceptible to damage or premature drug elution.
- Care should be taken to control the guiding catheter tip during stent delivery, deployment, and balloon withdrawal. Before withdrawing the stent delivery system, visually confirm complete balloon deflation by fluoroscopy to avoid guiding catheter movement into the vessel and subsequent arterial damage.
- Stent thrombosis is a rare event but when it occurs it is frequently associated with myocardial infarction (MI) or death. Clinical trials of drug eluting stents evaluated to date have not fully characterized the incidence of stent thrombosis in relation to the risk of cardiac death, MI, or all-cause mortality.
- This device is intended to be used within the specified Indication for Use. Using this device to treat patients and/or lesions outside of the labeled indications may result in an increased risk of adverse events, including stent thrombosis, stent embolization, MI or death.
- Sirolimus is metabolized by the CYP 3A family of enzymes. Studies have shown that drugs such as cyclosporine that inhibit CYP 3A enzymes can slow sirolimus clearance. Use of other "limus" compounds (e.g. everolimus, tacrolimus, etc.) concomitant with a sirolimus eluting stent may compete for binding to metabolic enzymes and have the potential to increase sirolimus levels and reduce clearance rates.
- Use of other drugs that compete for binding to the FKBP12 receptor (e.g. everolimus, tacrolimus, etc.) have the potential to reduce sirolimus efficacy.

5.2 Pre- and Post-Procedure Antiplatelet Regimen

The optimal duration of antiplatelet therapy, specifically P2Y₁₂ inhibitor therapy, is unknown and may not eliminate the risk of thrombosis despite continued therapy. According to recent recommendations provided by the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD), continued treatment with a combination of aspirin (81mg) and a P2Y₁₂ inhibitor following stent implantation appears to reduce major adverse cardiac events. Based on clinical evidence including randomized clinical trials, secondary prevention measures, and expert consensus opinion, the guidelines recommend that patients with stable ischemic heart disease undergo aspirin and P2Y₁₂ for at least 6 months in the absence of contraindications; discontinuation after 3 months may be reasonable in patients with a high risk of bleeding. Patients with acute coronary syndrome should receive this treatment for at least 12 months in the absence of contraindications; discontinuation after 6 months may be reasonable in patients with a high risk of bleeding. The complete 2016 ACC/AHA guidelines can be found at: <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

Patient compliance with post-procedural antiplatelet recommendations is very important, as premature discontinuation could result in a higher risk of thrombosis, MI or death. When planning a stent implantation procedure, any future anticipated surgical or dental procedure that could require early discontinuation of antiplatelet therapy should be carefully considered, including whether stent implantation and its associated recommended antiplatelet therapy is the appropriate choice. Conversely, if a surgical or dental procedure that requires suspension of antiplatelet therapy is considered after stent implantation, the risks and benefits of the procedure should be weighed against the possible risks associated with premature discontinuation of antiplatelet therapy. In general, it is recommended to postpone elective surgery for one year or, in cases where surgery cannot be deferred, antiplatelet therapy should be considered during the perioperative period for high risk patients.

In cases where significant active bleeding necessitates the need for early discontinuation of antiplatelet therapy, patients should be monitored carefully for cardiac events and, once stabilized, have their antiplatelet therapy restarted as soon as possible per the discretion of their treating physicians.

5.3 Use of Multiple Stents

The lesions are to be treated with no more than 1 stent (unless additional stenting is required for bailout situations). In cases where multiple stents are implanted, it is recommended that the stent materials be of similar composition. Contact between stents of different materials could lead to increased corrosion potential due to

the presence of dissimilar metals in a conducting medium. Potential interactions of the HT Supreme™ stent with other drug-eluting or coated stents have not been evaluated and should be avoided whenever possible.

5.4 Intravascular Brachytherapy

The safety and effectiveness of using the HT Supreme™ stent system to treat patients with prior target lesions or patients with prior brachytherapy treatment of previously stented lesions has not been evaluated. Conversely, the effects of brachytherapy treatment on the safety and effectiveness of lesions previously treated with the HT Supreme™ stent system also has not been evaluated. Both treatments may alter arterial remodeling; the interactions between these two treatment has not been established.

5.5 Use In Conjunction With Other Procedures

The safety and effectiveness of using mechanical atherectomy devices (such as directional atherectomy catheters and rotational atherectomy catheters), or laser angioplasty catheters in conjunction with HT Supreme™ stent implantation have not been established.

5.6 Use In Special Populations

5.6.1 Pregnancy

Pregnancy "Category C": See Section 6.6 (Pregnancy) for additional drug information. The HT Supreme™ stent system has not been evaluated in pregnant women. Effects on the developing fetus also have not been evaluated. Effective contraception should be initiated before implanting a HT Supreme™ stent and continued for one year after implantation. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are currently unknown.

5.6.2 Lactation

See Section 6.7 (Lactation) for additional drug information. The effects of the HT Supreme™ stent system on lactation have not been evaluated. A decision should be made whether to discontinue nursing or to implant the stent, taking into account the importance of the stent to the mother.

5.6.3 Ethnicity

Clinical studies of the HT Supreme™ stent system have not specifically evaluated potential differences in safety and effectiveness due to ethnicity.

5.6.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of the HT Supreme™ stent in pediatric patients has not been established.

5.6.5 Geriatric Use

At this time, there is insufficient clinical data to allow differences in the HT Supreme™ stent safety and effectiveness between patients under 65 and over 65 years of age.

5.7 Lesion/Vessel Characteristics

The safety and effectiveness of the HT Supreme™ stent system have not been established for patients with the following target lesion or vessel characteristics or conditions:

- Unresolved vessel thrombus at the lesion site
- Coronary artery reference vessel diameter < 2.25 mm or > 4.00 mm
- Lesion greater than 35mm in length
- Lesions located in saphenous vein grafts, an unprotected left main coronary artery, ostial lesions, chronic total occlusions, and lesions located at a bifurcation
- Previously stented lesions
- Diffuse disease or poor flow (TIMI < 1) distal to the identified lesions
- Excessive tortuosity proximal to or within the lesion
- Recent acute myocardial infarction (AMI) or evidence of thrombus in the target vessel
- Moderate or severe lesion calcification
- Multi-vessel disease
- In-stent stenosis

5.8 Drug Interactions

See Section 6 (Drug Information) for additional information on sirolimus drug interactions. The effects of potential drug interactions on the safety and effectiveness of the HT Supreme™ stent system have not been evaluated. The effectiveness of sirolimus is based on its binding to the FKBP12 receptor and subsequent interaction with the mechanistic Target of Rapamycin (mTOR). Concomitant use of other drugs that bind this receptor can potentially reduce sirolimus efficacy. Several drugs are known to affect the metabolism of sirolimus, and other drug interactions may be inferred from known

metabolic effects. Sirolimus is known to be a substrate for both cytochrome P450 IIIA4 (CYP3A4) and P-glycoprotein. Consideration should be given to the potential effect of drug interaction when deciding to implant a HT Supreme™ stent in a patient who is taking a drug that could interact with sirolimus by competing for sirolimus metabolism or receptor binding, or when deciding to initiate a therapy with such a drug in a patient who had been implanted with HT Supreme™ stent.

5.9 Immune Suppression Potential

Sirolimus, the HT Supreme™ stent active ingredient, is an immunosuppressive agent. Potential suppression of the immune system in patients treated with the HT Supreme™ stent system has not been specifically evaluated. Systemic immune suppression is unlikely with single stent implantation due to the small quantity of sirolimus on a single stent. If, however, patients are treated with multiple HT Supreme™ stent systems, it may be possible for sirolimus systemic concentrations to temporarily approach immunosuppressive levels, especially in patients who also have hepatic insufficiency or who are taking drugs that inhibit CYP3A4 or P-glycoprotein. For this reason, consideration should be given to patients taking other immunosuppressive agents or who are at risk for immune suppression.

5.10 Lipid Elevation Potential

The use of oral sirolimus in renal transplant patients was associated with increased serum cholesterol and triglycerides that in some cases required treatment. The effect was seen with both low and high dose prolonged oral therapy in a dose related manner. When used according to the indications for use, the systemic sirolimus concentrations from the HT Supreme™ stent are expected to be lower than the concentrations usually obtained in transplant patients, but the magnitude and duration of any effect of those concentrations on lipids is not known.

5.11 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

In non-clinical testing, the HT Supreme™ stent has been shown to be MR Conditional for single stents up to 35 mm in length or overlapped stent lengths up to 67 mm. A patient with this device can be safely scanned in an MR system that meets the following conditions:

- Static magnetic field of 1.5 T and 3.0 T;
- Maximum spatial field gradient of 4,000 gauss/cm or less;
- Maximum MR system reported, whole body averaged specific absorption rate (SAR) of ≤ 2 W/kg (Normal Operating Mode) for a 1.5 T or a 3.0 T MRI system.

Under the scan conditions defined above, non-clinical testing results (including the effect of blood flow) indicate the HT Supreme™ stent is expected to produce a maximum temperature rise of less than 5.0°C after 15 minutes of continuous scanning. In non-clinical testing, the image artifact caused by the device extends approximately 6 mm from the HT Supreme™ stent system when imaged with a gradient echo pulse sequence and a 3.0 T MRI system.

5.12 Stent Handling

- The HT Supreme™ stent is for single use only. Do not resterilize or reuse this device. Reuse of single-use devices creates a potential risk of patient or user infections. Contamination of the device may lead to injury, illness or death of the patient. Cleaning, disinfection and sterilization may compromise essential material and design characteristics leading to device failure. SINOMED will not be responsible for any direct, incidental or consequential damages resulting from resterilization reuse.
- Note the "Use by" (expiration) date on the product label.
- The outside surface of the foil pouch is NOT sterile. Only the contents inside the foil pouch should be considered sterile.
- Do not remove the stent from the delivery system. Removal may damage the stent, the stent coating, and/or lead to stent embolization. These components are intended to perform together as a single system. Do not use the stent with a different delivery system.
- Do not use the delivery system in conjunction with other stents.
- Special care must be taken not to handle or disrupt the stent on the balloon especially during delivery system removal from packaging, placement over the guide wire, and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub as it may damage the stent, polymer system and/or lead to stent embolization.
- Do not manipulate, touch, or handle the stent with your fingers, which may cause coating damage, contamination, or stent dislodgement from the delivery balloon.

- Use only the appropriate balloon inflation media. Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon as this may cause uneven expansion and difficulty in stent deployment. See Section 12.3.3 (Operator's Instructions; Delivery System Preparation).

5.13 Stent Placement

5.13.1 Stent Delivery System Preparation

- Do not prepare or pre-inflate the delivery system prior to stent deployment other than as directed. This may cause dislodgement of the stent from the balloon. Use the balloon purging technique described in Section 12.3.3 (Operator's Instructions; Delivery System Preparation).
- While introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the stent from the balloon.
- Use guiding catheters which have lumen sizes that are suitable to accommodate the stent delivery system. See Section 1.1 (Device Component Description).

5.13.2 Stent Implantation

- Pre-dilate the target vessel with an appropriately sized angioplasty balloon. Failure to do so may increase the difficulty of stent placement and cause procedural complications.
- Do not expand the stent if it is not properly positioned in the vessel. See Section 5.13.3 (Stent System Removal)
- Implanting a stent may lead to vessel dissection and acute closure requiring additional intervention (CABG, further dilatation, placement or additional stents, or other).
- The safety and effectiveness of treating more than one vessel per coronary artery with HT Supreme™ stents has not been established. In cases where this is performed, it is recommended that the stent be placed in the distal lesion first in order to minimize dislodgement risk incurred by traversing through deployed stents.
- Stent placement may compromise side branch patency.
- Do not exceed Rated Burst Pressure (RBP) as indicated on product label. See Section 13 (In Vitro Compliance Information) for stent compliance information as a function of diameter. Use of a pressure monitoring device is recommended to prevent over pressurization. Applying pressures higher than specified on the product label may result in a ruptured balloon with possible arterial damage and dissection. The stent inner diameter should approximate 1.1 times the reference diameter of the vessel. The size of stent expansion should be confirmed by radiography.
- An unexpanded stent may be retracted into the guiding catheter one time only. An unexpanded stent should not be reintroduced into the artery once it has been pulled back into the guiding catheter. Subsequent movement in and out through the distal end of the guiding catheter should not be performed as the stent may be damaged when retracting the undeployed stent back into the guiding catheter.
- Should any resistance be felt at any time during stent system withdrawal, the stent delivery system and guiding catheter should be removed as a single unit. See Section 5.13.3 (Stent System Removal).
- Although the stent delivery system balloon is strong enough to expand the stent without rupture, a circumferential balloon tear distal to the stent and prior to complete stent expansion, could cause the balloon to become tethered to the stent, requiring surgical removal. In case of balloon rupture, it should be withdrawn and, if necessary, a new dilatation catheter exchanged over the guide wire to complete the expansion of the stent.
- Ensure the stented area covers the entire lesion/ dissection site and that no gaps exist between stents.

5.13.3 Stent System Removal

- Should any resistance be felt at any time during either lesion access or when removing the delivery system post-stent implantation, the stent delivery system and the guiding catheter should be removed as a single unit by performing the following steps under direct fluoroscopic visualization:
 - Confirm complete balloon deflation. The deflation time is no more than 20 seconds for all sizes. If unusual resistance is felt during delivery system withdrawal, pay particular attention to the guiding catheter position. In some cases, it may be necessary to slightly retract the guiding catheter in order to prevent unplanned guiding catheter movement, a coronary tree angiographic assessment should be undertaken to ensure that there is no damage to the coronary vasculature.
 - DO NOT retract the delivery system into the guiding catheter.

- Position the proximal balloon marker just distal to the guiding catheter tip.
- Advance the guide wire into the coronary anatomy as far distally as safely possible.
- Tighten the rotating hemostatic valve to secure the delivery system to the guiding catheter, and remove the guiding catheter and delivery system as a single unit.
- Failure to follow these steps and/or applying excessive force to the delivery system can potentially result in loss or damage to the stent and/or delivery system components and/or vasculature. If it is necessary to retain guide wire position for subsequent artery/lesion access, leave the guide wire in place and remove all other system components. Stent retrieval methods (i.e., additional wires, snares and/or forceps) may result in additional trauma to the artery vasculature and/or the vascular access site. Complications may include, but are not limit to, bleeding, hematoma, or pseudoaneurysm.

5.13.4 Post-Procedure

- When crossing a newly deployed stent with an intravascular ultrasound (IVUS) catheter, a coronary guide wire, a balloon catheter or delivery system, exercise care to avoid disrupting the stent placement, apposition, geometry and/or coating.
- Antiplatelet therapy should be administered post-procedure. See Section 5.2 (Pre- and Post-Procedure Antiplatelet Regimen). At risk patients who require early discontinuation of antiplatelet therapy should be monitored carefully for cardiac events. At the discretion of the patient's treating physician, the antiplatelet therapy should be restarted as soon as possible.
- Post-procedure, patients can safely undergo an MRI under certain conditions. Please refer to Section 5.11 (Magnetic Resonance Imaging (MRI)) if a post-procedure MRI is needed.

6. DRUG INFORMATION

6.1 Mechanism of Action

Sirolimus is an anti-proliferative drug that binds to FK506-binding protein 12 (FKBP12). The rapamycin-FKBP12 dimeric complex inhibits the mechanistic target of rapamycin (mTOR). mTOR is one of the key regulatory proteins that directs cell metabolism and cell growth, in part, by upregulating the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. Upregulation of p27 leads to inhibition of cell cycle progression at the juncture of G1 to S phase. Thus, in most cells, therapeutic concentrations of sirolimus will arrest cell division at the late G1 stage. Because this is prior to initiation of mitosis, the arrest at G1 causes a cytostatic rather than cytotoxic inhibition of cell growth. The anti-proliferative properties of sirolimus make it a useful agent to reduce the risk of restenosis. In this capacity, it interferes with fibroblast and smooth muscle cell proliferation as well as the proliferation of inflammatory cells. These three cell types are largely responsible for the neointimal hyperplasia resulting from vascular injury secondary to stent implantation.

6.2 Pharmacokinetics

Sirolimus Pharmacokinetics (PK) when eluted from the HT Supreme™ stent post-implantation has been evaluated in animals. Whole blood sirolimus PK results determined in the porcine animal models are provided in Table 6. 1. BQL referred to in the table stands for 'below the limit of quantification.'

Table 6.1 Whole Blood Pharmacokinetics Results for HT Supreme™ (ng/ml)

0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	180 min
BLQ	1.35 ± 0.27	1.49 ± 0.23	1.39 ± 0.22	1.36 ± 0.23	1.39 ± 0.20

1 Day	3 Days	7 Days	14 Days
0.156 ± 0.087	0.038 ± 0.059	<0.1	0.036 ± 0.056

28 Days	60 Days	90 Days	120 Days	150 Days
0.094 ± 0.076	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Note: Blood drug levels were determined from an "n" of 6; BLQ < 0.1 ng/ml

The drug levels found in whole blood after stent implantation demonstrated a rapid increase at 5 minutes, with the concentration maintained at the same level for at least 180 minutes (1.35-1.39 ng/mL). This was followed by a decrease to 0.156 ng/mL at 1 day and to below detection level (0.1 ng/mL) at 60 days. Overall, there was a 90% decrease in sirolimus blood concentration at 1 day in comparison to the first three hours post stent implantation. During this PK study, the maximum observed blood concentration of sirolimus never reached the minimum therapeutic value of 3.0 ng/mL necessary for effective systemic administration to prevent organ rejection in patients. Sirolimus disappearance from

circulation following stent implantation should further limit systemic exposure and adverse events associated with long-term systemic administration at therapeutic levels. Despite limited systemic exposure to sirolimus, consistent local arterial delivery of sirolimus from the stent has been demonstrated in pre-clinical studies.

6.3 Interactions with Drugs or other Substances

Formal drug interaction studies have not been performed with the HT Supreme™ stent because of limited systemic exposure to sirolimus following implantation of the stent. See Section 5.8 (Drug Interactions) and Section 6.2 (Pharmacokinetics). However, consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall when deciding to place the HT Supreme™ stent in a patient taking a drug with known interaction with sirolimus. The amount of drug that circulates in the bloodstream following implantation of a HT Supreme™ stent is significantly lower than that obtained with oral doses. Sirolimus is extensively metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) in the gut wall and liver and undergoes efflux from enterocytes of the small intestine by P-glycoprotein (P-gp). Therefore, absorption and the subsequent elimination of systemically absorbed sirolimus may be influenced by drugs that affect these proteins. Inhibitors of CYP3A4 and P-gp may increase sirolimus levels, while inducers of CYP3A4 and P-gp may decrease sirolimus levels. The pharmacokinetic interaction between orally administered sirolimus and concomitantly administered drugs is discussed below. Drug interaction studies have not been conducted with drugs other than those described below.

6.4 Ketoconazole

Multiple-dose ketoconazole administration significantly affected the rate and extent of absorption and sirolimus exposure after administration of a sirolimus oral formulation, as reflected by increases in sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC of 4.3-fold, 38%, and 10.9-fold, respectively. However, the terminal $t_{1/2}$ of sirolimus was not changed. Single-dose sirolimus did not affect steady-state 12-hour plasma ketoconazole concentrations. It is recommended that sirolimus oral solution and oral tablets should not be administered with ketoconazole.

6.4.1 Rifampin

Pre-treatment of 14 healthy volunteers with multiple doses of rifampin, 600 mg daily for 14 days, followed by a single 20-mg dose of sirolimus, greatly increased sirolimus oral-dose clearance by 5.5-fold (range = 2.8 to 10), which represents mean decreases in AUC and C_{max} of about 82% and 71%, respectively. In patients where rifampin is indicated, alternative therapeutic agents with less enzyme induction potential should be considered.

6.4.2 Diltiazem

The simultaneous oral administration of 10 mg of a sirolimus oral solution and 120 mg of diltiazem to 18 healthy volunteers significantly affected the bioavailability of sirolimus. Sirolimus C_{max} , t_{max} , and AUC were increased 1.4-, 1.3-, and 1.6-fold, respectively. Sirolimus did not affect the pharmacokinetics of either diltiazem or its metabolites desacetyldiltiazem and desmethylidiltiazem.

6.4.3 Cyclosporine

Single-dose pharmacokinetic interactions between cyclosporine and sirolimus were investigated for two sirolimus oral formulations in studies using 24 healthy volunteers. Compared to results obtained when oral sirolimus was administered alone, the oral administration of 10 mg sirolimus 4 hours after a single dose of 300 mg cyclosporine soft gelatin capsules increased mean sirolimus AUC by 33% to 80% and increased mean sirolimus C_{max} by 33% to 58%, depending on the sirolimus formulation. The half-life of sirolimus was not significantly affected. The cyclosporine mean AUC and mean C_{max} were not significantly affected.

6.4.4 Drugs which may be coadministered without dose adjustment

Clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions were not observed in studies of drugs listed below in conjunction with orally administered sirolimus. Sirolimus and these drugs may be coadministered without dose adjustments.

- Acyclovir
- Digoxin
- Glyburide
- Nifedipine
- Norgestrel/ethinyl estradiol
- Prednisolone
- Sulfamethoxazole/trimethoprim

6.4.5 Other drug interactions

Drugs that may increase sirolimus blood concentrations include:

- Calcium channel blockers: nicardipine, verapamil.
- Antifungal agents: clotrimazole, fluconazole, itraconazole.
- Macrolide antibiotics: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin.
- Gastrointestinal prokinetic agents: cisapride, metoclopramide.
- Other drugs: bromocriptine, cimetidine, danazol, HIV-protease inhibitors (e.g., ritonavir, indinavir).
- Drugs that may decrease sirolimus levels include:
- Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- Antibiotics: rifabutin, rifampentine.

These lists are not all inclusive.

Care should be exercised when drugs or other substances that are metabolized by CYP3A4 are administered concomitantly with implantation of the HT Supreme™ stent.

6.4.6 Grapefruit juice

Grapefruit juice reduces CYP3A4-mediated metabolism of sirolimus.

6.4.7 Herbal Preparations

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) induces CYP3A4 and P-glycoprotein. Because sirolimus is a substrate for both cytochrome CYP3A4 and P-glycoprotein, there is the potential that the use of St. John's Wort in patients receiving the HT Supreme™ stent could result in reduced sirolimus levels.

6.4.8 Vaccination

Immunosuppressants may affect response to vaccination. Therefore, for some period after receiving a HT Supreme™ stent, vaccination may be less effective. The use of live vaccines should be avoided; live vaccines may include, but are not limited to, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid.

6.4.9 Drug-laboratory test interactions

There are no studies on the interactions of sirolimus in commonly employed clinical laboratory tests.

6.5 Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicity

All of the components of the HT Supreme™ stent have been used previously on other coronary drug-eluting stents. The cobalt chromium alloy used as the stent platform is commonly used in most coronary artery stents. The HT Supreme™ stent has a similar amount of sirolimus as the previously commercialized Cypher® sirolimus eluting stent. The base coat poly butyl methacrylate (PBMA) polymer is the same as that used on the Cypher® and also the Xience®, Promus™, and Endeavor Resolute® drug eluting stents. The top coat biodegradable poly lactide-co-glycolic acid (PLGA) polymer is also used on the Synergy® stent.

Therefore, previous testing that was performed on these stents is applicable to the HT Supreme™ stent.

The HT Supreme™ stent has been evaluated for genotoxicity in three different assay systems: The Ames bacterial reverse mutation assay, the in vitro mouse lymphoma assay and the in vivo mouse micronucleus assay. Results of these assays show the HT Supreme™ stent is not mutagenic nor clastogenic in nature.

The sirolimus component of the HT Supreme™ stent has been evaluated for carcinogenic and reproductive toxicity potential with respect to its use in much higher doses as an immunosuppressant. These data are available as part of the Rapamune® product testing. Carcinogenicity studies were conducted in female mice and male and female rats. In the 86-week female mouse study at dosages of 0, 12.5, 25 and 50/6 mg/kg/day (dosage lowered from 50 to 6 mg/kg/day at week 31 due to infection secondary to immunosuppression) there was a statistically significant increase in malignant lymphoma at all dosages (approximately 86 to 357 times the maximum recommended human dose [MRHD]) compared to controls. In the 104-week rat study at dosages of 0, 0.05, 0.1, and 0.2 mg/kg/day, there was an increased incidence of testicular adenoma in the 0.1 and 0.2 mg/kg/day (approximately 1.4 to 2.9 times the MRHD) groups.

There was no effect on fertility in female rats following the administration of sirolimus at dosages up to 0.5 mg/kg (approximately 7 times the MRHD). In male rats, there was no significant difference in fertility rate compared to controls at a dosage of 2 mg/kg (approximately 28 times the MRHD). Reductions in testicular weights and/or histological lesions (e.g., tubular atrophy and tubular giant cells) were observed in rats following dosages of 0.65 mg/kg (approximately 9 times the MRHD) and above and in a monkey study at 0.1 mg/kg (approximately 1.4 times the MRHD)

and above. Sperm counts were reduced in male rats following the administration of sirolimus for 13 weeks at a dosage of 6 mg/kg (approximately 85 times the MRHD), but showed improvement by 3 months after dosing was stopped.

Based on these data, and the fact that much higher doses of sirolimus have been safely administered systemically as an immunosuppressant, the total drug load of the HT Supreme™ stent would not be expected to result in adverse long term effects including carcinogenicity. Neither the base coat nor the top coat polymer have shown any indication of genotoxicity, carcinogenicity or reproductive toxicity based on published literature. Their previous history of safe clinical use as coatings for other drug eluting stents suggests that they would not contribute to long term genotoxic effects. The PBMA polymer is a permanent coating and the PLGA polymer degrades to lactic acid and glycolic acid, two naturally occurring compounds that are readily metabolized to carbon dioxide and water by normal metabolic pathways.

6.6 Pregnancy

Pregnancy "Category C": There are no adequate and well controlled studies in pregnant women of sirolimus or HT Supreme™ stents. In rabbit studies, there was no effect of sirolimus on development at the maternally toxic dosage of 0.05 mg/kg/day (approximately 3 times the dose provided by a stent coated with 285µg sirolimus adjusted for body surface area). Effective contraception should be initiated before implanting a HT Supreme™ stent and continued for one year after implantation. The HT Supreme™ stent should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risks.

6.7 Lactation

It is unknown whether sirolimus is distributed in human milk. Also, sirolimus pharmacokinetic and safety profiles have not been determined in infants. Consequently, mothers should be advised of potential serious adverse reactions to sirolimus in nursing infants. Prior to HT Supreme™ stent implantation, decisions should be made regarding whether to discontinue nursing or conduct an alternate percutaneous coronary intervention procedure.

7. OVERVIEW OF CLINICAL STUDIES

Currently there are one completed trial and three on-going randomized prospective trials using the 2nd generation HT Supreme™ stent. The PIONEER I study in Europe is fully enrolled (170 subjects) and 3 years follow up data was available. The PIONEER II, PIONEER II-OCT and PIONEER III studies are being conducted worldwide.

7.1 The PIONEER I Study

The PIONEER I study is a European-based prospective, multi-center, randomized First-in Man trial to compare the safety and efficacy of the HT Supreme™ DES system biodegradable polymer sirolimus-eluting stent against the Resolute Integrity zotarolimus-durable polymer stent in patients with de novo coronary artery lesions. The PIONEER I clinical trial, randomized 1:1, in a single blind fashion, is being conducted at 14 interventional cardiology centers in The Netherlands, Belgium, Spain and Portugal. Clinical follow-up occurred at 1, 9, 24 and 36 months' post-stent implantation. All subjects' angiography (QCA) assessment was performed at baseline (pre- and post-procedure) and at the 9 months' follow-up visit. Subjects ("n" = 170); having documented stable or unstable angina or silent ischemia) were enrolled with a maximum of two de novo native coronary artery lesions located in two different epicardial vessels. The study's primary endpoint is in-stent Late Lumen Loss (LLL) at 9 months after stent implantation as assessed by off-line QCA.

The study is now considered complete with regard to the primary endpoints and 3 years follow-up.

7.2 The PIONEER II Study

The PIONEER II study is a Prospective multi-center clinical trial being conducted in China to evaluate the efficacy and safety of the HT Supreme™ DES biodegradable polymer sirolimus-eluting stent in patients with de novo coronary lesions. The study is comprised of 2 arms: The first arm is a randomized controlled trial comparing the HT Supreme™ DES to the first generation BUMA as the control article.

The primary end-point is 9-month QCA driven late lumen loss. The second arm is designed to generate Objective Performance Criteria (OPC) with a primary endpoint of target lesion failure at 1 year. All subjects enrolled will have clinical follow-up out to 5 years. Currently the PIONEER II study completed the patients enrollment in both the RCT and OPC arms in 2018, and the 9-month QCA angiographic follow up and 1 year follow up is in process. There is no data available at this time.

7.3 The PIONEER II OCT Study

PIONEER II OCT is a prospective, multicenter, randomized study, comparing the HT Supreme stent versus the Xience stent on the extent of neointima formation at 1- and 2- months using Optical Coherence Tomography (OCT) imaging after stent implantation in high bleeding risk CAD patients.

The study aimed to provide the OCT imaging data of the HT Supreme stent compared to the durable polymer coated Xience family of stents, to provide evidence of early healing capacity of the HT Supreme stent based on OCT imaging technique. The primary endpoint was the rate of strut coverage at 1- or 2- month.

A total of 82 patients were enrolled in the PIONEER II OCT study at 8 sites in China. A total of 75 patients were available for OCT follow-up: 16 patients (including 18 lesions) were randomized to treatment with the HT Supreme stent and 15 patients (including 17 lesions) were randomized to treatment with the Xience stent in cohort-1 with a 1 month OCT analysis; 21 patients (including 21 lesions) were randomized to treatment with the HT Supreme stent and 23 patients (including 28 lesions) were randomized to treatment with the Xience stent in cohort-2 with a 2 month OCT analysis.

One-month (Cohort-1) OCT follow-up results demonstrates that the percentage of strut coverage was significantly higher in the HT Supreme than the Xience group (83.8% vs. 73.0%, $P_{\text{superiority}} = 0.037$), while the mean neointimal area was greater in the HT Supreme group compared to the Xience group (0.63 mm² vs. 0.36 mm², $P=0.008$).

Two-months (Cohort-2) OCT follow-up results demonstrates that the percentage of strut coverage was higher with the HT Supreme stent than the Xience group (80.3% vs. 73.3%, $P_{\text{noninferiority}}=0.006$), while the mean neointimal area was greater in the HT Supreme group compared to the Xience group (0.63 mm² vs. 0.49 mm², $P=0.16$).

7.4 The PIONEER III Study

The PIONEER III is a prospective multi-center clinical trial being conducted in the United States, Canada, Japan and Europe. The PIONEER III study is to evaluate the efficacy and safety of the HT Supreme stent in patients with de novo coronary lesions comparing with the Xience/Promus family stents. The primary analysis will be a non-inferiority test comparing HT Supreme DES to Durable Polymer coated Everolimus Eluting Stent (DP EES) for the primary safety and efficacy endpoint of target lesion failure at 12 months. A total of 1632 patients (2:1 randomization of HT Supreme vs. the control group) will be enrolled at up to 100 sites worldwide.

Currently the PIONEER III study completed the patients enrollment in 2019, and 1 year follow up is in process. There is no data available as of now.

8. POTENTIAL ADVERSE EVENTS/ COMPLICATIONS

The potential adverse events or complications (listed in alphabetical order) which may be associated with the use of coronary stenting devices, IVUS (intravascular ultrasound) or PCI (percutaneous coronary intervention) include, but are not limited to:

- Allergic reaction (to contrast, antiplatelet therapy, stent system-material, drug, or polymer coating);
- Arrhythmias;
- Aneurysm;
- Coronary artery spasm;
- Death;
- Dissection;
- Failure to deliver the stent;
- Hemorrhage requiring transfusion;
- Hypotension/Hypertension;
- Incomplete stent apposition;
- Infection and pain at the vascular access site;
- Stent embolization.

The occurrence of the above listed complications may lead to the need for a repeat catheterization and/or percutaneous coronary intervention, myocardial infarction, emergency bypass surgery, or death. The following additional side effects/complications (in alphabetical order) may be associated with, but not limited to, the use of sirolimus:

- Abnormal liver function tests;
- Anemia;
- Diarrhea;
- Hypercholesterolemia;
- Hypersensitivity, including anaphylactic / anaphylactoid type reactions;

- Hypertriglyceridemia;
- Infections;
- Leucopenia;
- Renal failure;
- Pseudoaneurysm;
- Thrombocytopenia.

The side effects/complications of the HT Supreme™ stent polymer are no different than those of other stent coatings and may include, but are not limited to, the following (in alphabetical order):

- Allergic reaction
- Focal inflammation at the site of stent implantation
- Restenosis of the stented artery
- There may be other adverse events or complications that are unforeseen at this time.

9. INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT

See also Section 5 (Precautions). The risks and benefits should be carefully considered for each patient before use of the HT Supreme™ stent system. Among patient selection factors to be assessed includes a judgment regarding risk of prolonged anticoagulation. Stenting should be generally avoided in those patients at heightened risk of bleeding (e.g., those patients with recently active gastritis or peptic ulcer disease). Antiplatelet drugs should be used in combination with the HT Supreme™ stent. Physicians should adhere to current ACC/AHA/SCAI Guidelines as described in Section 5.2 (Pre- and Post-Procedure Antiplatelet Regimen). The specific needs of individual patients should be considered to determine the specific antiplatelet/anticoagulation regimen to be used for patients in general practice.

Each HT Supreme™ stent must be sized appropriately to fit the patient's particular coronary anatomy. Proper sizing of the device (diameter and length) is the responsibility of the physician.

The risks and benefits previously described should be carefully considered for each patient before use of the HT Supreme™ stent system. Co-morbidities that increase the risk of poor initial results in PCI or increase the risks of emergency referral for bypass surgery should be reviewed.

10. PATIENT COUNSELING AND PATIENT INFORMATION

Physicians should consider the following in counseling patients about this product:

- Discuss the risks associated with stent placement.
- Discuss the risks associated with a sirolimus-eluting stent.
- Discuss the risks of early discontinuation of the antiplatelet therapy.
- Discuss the risks of late stent thrombosis with drug eluting stent use in higher risk patient subgroups.
- Discuss the risk/benefit issues for this particular patient.
- Discuss alteration to current life-style immediately following the procedure and over the long term.

The following patient materials are available for this product:

- A Patient Information Guide, which includes information on coronary artery disease, the implant procedure and the HT Supreme™ stent system (provided to physician)
- A Stent Implant Card that includes both patient information and stent implant information (provided in package)

11. HOW SUPPLIED

- Sterile: This device is sterilized with E-Beam irradiation. Non-pyrogenic. It is intended for single use only. Do not resterilize. Do not use if the package is opened or damaged.
- Contents: One (1) HT Supreme™ stent system and one (1) Stent Implant Card.
- Storage: Store in the original container in a dry, dark, cool place. Store between 10°C and 30°C.
- Disposal: After use, this product and its packaging should be disposed of in accordance with standard policies and procedures required by the hospital, administration, and/or local government.

12. OPERATOR'S INSTRUCTIONS

Prepare the guiding catheter and guidewire according to the manufacturer's instructions. The HT Supreme™ stent system is compatible with 0.36 mm (0.014 in) guidewires. Refer to product labeling or Section 12.2 (Materials Required) for specific guiding catheter compatibility.

12.1 Inspection Prior to Use

- Carefully inspect the sterile package before opening and check for damage to the sterile barrier. Do not use if the integrity of the sterile package has been compromised.
- Tear open the foil pouch and remove the inner pouch. Note: The outside surface of the foil pouch is NOT sterile. Only the contents of the foil pouch should be considered sterile.
- Prior to using the HT Supreme™ stent system, carefully remove the system from the package and inspect for bends, kinks, and other damage. Verify that the stent does not extend beyond the radiopaque balloon marker. Do not use if any defects are noted. However, do not manipulate, touch, or handle the stent with your fingers, which may cause coating damage, contamination, or stent dislodgement from the delivery balloon.

Note: At any time during use of the HT Supreme™ stent system, if the stainless steel proximal shaft has been bent or kinked, do not continue to use the catheter.

12.2 Material Required

- 1.42 mm (5 Fr/0.056 in) minimum inner diameter guide catheter
- 10 - 20 cc syringe
- Heparinized normal saline
- 0.36 mm (0.014 in) maximum outer diameter guidewire
- Rotating hemostatic valve with appropriate minimum inner diameter (0.096 inch [2.44 mm])
- Contrast medium diluted 1:1 with heparinized normal saline (HepNS)
- Inflation device
- Torque device
- Three-way stopcock
- Pre-deployment dilatation catheter
- Guidewire introducer
- Appropriate arterial sheath
- Appropriate anticoagulation and antiplatelet drugs

12.3 Preparation

12.3.1 Packaging Removal

Note: The outside surface of the foil pouch is NOT sterile. Only the contents of the foil pouch should be considered sterile.

1. Carefully remove the delivery system from its protective tubing for preparation of the delivery system. Do not bend or kink the hypotube during removal.
2. Remove the product mandrel and protective stent sheath by grasping the catheter just proximal to the stent (at the proximal balloon bond site), and with the other hand, grasp the stent protector and gently remove distally. If unusual resistance is felt during product mandrel and stent sheath removal, do not use this product and replace with another. Follow product returns procedure for the unused device.

12.3.2 Guide Wire Lumen Flush

Flush the guide wire lumen with HepNS until fluid exits the guide wire exit notch.

Note: Avoid manipulation of the stent while flushing the guide wire lumen, as this may disrupt the placement of the stent on the balloon.

12.3.3 Delivery System Preparation

1. Prepare an inflation device/syringe with diluted contrast medium.
2. Attach an inflation device/syringe to the stopcock; attach it to the inflation port of the product. Do not bend the product hypotube when connecting to the inflation device/syringe.
3. With the tip down, orient the delivery system vertically.
4. Open the stopcock to the delivery system, pull negative for 30 seconds, release to neutral for contrast fill.
5. Close the stopcock to the delivery system; purge the inflation device/syringe of all air.
6. Repeat steps 3 through 5 until all air is expelled. If bubbles persist, do not use the product.
7. If a syringe was used, attach a prepared inflation device to stopcock.
8. Open the stopcock to the delivery system.
9. Leave on neutral

Note: While introducing the delivery system into the vessel, do not induce negative pressure on the delivery system. This may cause dislodgement of the stent from the balloon.

Note: If air is seen in the shaft, repeat Section 12.3.3 (Delivery System Preparation), steps 3 through 5 to prevent uneven stent expansion.

12.3.4 Delivery Procedure

1. Prepare the vascular access site according to standard practice.
 2. Pre-dilate the lesion with a PTCA catheter of appropriate length and diameter for the vessel/lesion to be treated. Limit the longitudinal length of pre-dilatation by the PTCA balloon to avoid creating a region of vessel injury that is outside the boundaries of the HT Supreme™ stent.
- Note:** The labeled stent diameter refers to expanded stent inner diameter.
3. Maintain neutral pressure on the inflation device attached to the delivery system. Open the rotating hemostatic valve as wide as possible.
 4. Backload the delivery system onto the proximal portion of the guide wire while maintaining guide wire position across the target lesion.
 5. Carefully advance the delivery system into the guiding catheter and over the guide wire to the target lesion. When using a Rapid Exchange (RX) system be sure to keep the hypotube straight. Ensure guiding catheter stability before advancing the stent system into the coronary artery.

Note: If unusual resistance is felt before the stent exits the guiding catheter, do not force passage. Resistance may indicate a problem and the use of excessive force may result in stent damage or dislodgement. Maintain guide wire placement across the lesion and remove the delivery system and guiding catheter as a single unit.

6. Advance the delivery system over the guide wire to the target lesion under direct fluoroscopic visualization. Utilize the radiopaque balloon markers to position the stent across the lesion. Perform angiography to confirm stent position. If the position of the stent is not optimal, it should be carefully repositioned or removed (see Section 5.13.3 (Stent System Removal)). The balloon markers indicate both the stent edges and the balloon shoulders. Expansion of the stent should not be undertaken if the stent is not properly positioned in the target lesion.

Note: Should any resistance be felt at any time during either lesion access or removal of the delivery system post stent implantation, remove the entire system as a single unit. See Section 5.13.3 (Stent System Removal) for specific delivery system removal instructions.

7. Tighten the rotating hemostatic valve. The stent is now ready to be deployed.

12.4 Deployment Procedure

CAUTION: Refer to Table 13.1 HT Supreme™ Stent Compliance Inflation Pressure vs. Stent Inner Diameter.

1. Prior to deployment, reconfirm the correct position of the stent relative to the target lesion using the radiopaque balloon markers.
2. Deploy the stent slowly by pressurizing the delivery system in 2 atm increments, every 5 seconds, until stent is completely expanded. Accepted practice generally targets an initial deployment pressure that would achieve a stent inner diameter ratio of about 1.1 times the reference vessel diameter. (See Table 13.1). Maintain pressure for 30 seconds. If necessary, the delivery system can be repressurized or further pressurized to assure complete apposition of the stent to the artery wall. Do not exceed the labeled rated burst pressure (RBP) of 18 atm for 2.25 mm to 3.50 mm diameters and 16 atm for 4.0 mm diameter.
3. Fully cover the entire lesion and balloon treated area (including dissections) with the HT Supreme™ Stent, allowing for adequate stent coverage into healthy tissue proximal and distal to the lesion.
4. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device for 30 seconds. Confirm complete balloon deflation before attempting to move the delivery system. If unusual resistance is felt during stent delivery system withdrawal, pay particular attention to guiding catheter position.
5. Confirm stent position and deployment using standard angiographic techniques. For optimal results, the entire stenosed arterial segment should be covered by the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum expanded stent diameter as compared to the proximal and distal coronary artery diameter(s). Optimal expansion requires that the stent be in full contact with the artery wall. Stent wall contact should be verified through routine angiography or intravascular ultrasound (IVUS).
6. If the deployed stent size is still inadequate with respect to reference vessel diameter, a larger balloon may be used to further expand the stent. If the initial angiographic appearance is sub-optimal, the stent may be further expanded using a low profile, high pressure, non-compliance balloon dilatation catheter. If this is

required, the stented segment should be carefully recrossed with a prolapsed guide wire to avoid disrupting the stent geometry. Deployed stents should not be left underdilated.

- If more than one HT Supreme™ stent is needed to cover the lesion and balloon treated area, it is suggested that, to avoid the potential for gap restenosis, the stents be adequately overlapped. To ensure that there are no gaps between stents the balloon marker bands of the second HT Supreme™ stent should be positioned inside the deployed stent prior to expansion.
- Reconfirm stent position and angiographic results. Repeat inflations until optimal stent deployment is achieved.

12.5 Removal Procedure

- Deflate the balloon by pulling negative pressure on the inflation device for 30 seconds. Confirm complete balloon deflation before attempting to move the delivery system. If unusual resistance is felt during stent delivery system withdrawal, pay particular attention to the guiding catheter position.
- Fully open the rotating hemostatic valve.
- While maintaining the guide wire position and negative pressure on the inflation device, withdraw the delivery system.

Note: Should any resistance be felt at any time during either lesion access or removal of the delivery system post stent implantation, the entire system should be removed as a single unit. See Section 5.13.3 (Stent System Removal) for specific delivery system removal instructions.

- Tighten the rotating hemostatic valve.
- Repeat angiography to assess the stented area. If post-dilatation is necessary, ensure that the final stent diameter matches the reference vessel diameter. Assure that the stent is not underdilated.

12.6 Post-Deployment Dilatation of Stent Segments

All efforts should be taken to assure that the stent is not underdilated. If the deployed stent size is still inadequate with respect to the vessel diameter, or if full contact with the vessel wall is not achieved, a larger balloon may be used to expand the stent further. The stent may be further expanded using a low profile, high pressure, and non-compliant balloon catheter. If this is required, the stented segment should be recrossed carefully with a prolapsed guide wire to avoid dislodging the stent. The balloon should be centered within the stent and should not extend outside of the stented region.

CAUTION: Do not dilate the stent beyond the following maximum stent inner diameter.

Nominal Stent Diameter (mm)	Maximum Stent Inner Diameter (mm)
2.25 to 3.00	3.34 mm
3.25 to 4.00	4.14 mm

13. IN VITRO COMPLIANCE INFORMATION

Table 13.1: HT Supreme™ Stent Compliance Inflation Pressure vs. Stent Inner Diameter

Inflation Pressure		Stent Inner Diameter (mm)							
atm	kPa	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.75	4.00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59	
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71	
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80	
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90	
12*	1216*	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00	
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04	
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06	
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10	
16**	1621**	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14	
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91		
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98		

Note: This information is based on in vitro testing at 37°C and do not take into account lesion resistance. At least 99.9 percent of balloons (with a 95 percent confidence) will not burst at or below this pressure. Using a pressure monitoring device is recommended to prevent over pressurization. The size of stent expansion should be confirmed by radiography.

*Nominal Pressure: 10 atm (1013 kPa) for stent diameters up to 3.50 mm, 12 atm (1216 kPa) for 4.00 mm.

** Rated Burst Pressure: 18 atm (1824 kPa) for stent diameters up to 3.50 mm, 16 atm (1621 kPa) for 4.00 mm. **DO NOT EXCEED.**

14. REUSE PRECAUTION STATEMENT

Do not use if sterile barrier is damaged.
For single patient use only. Do not reuse, reprocess, or resterilize.

15. USE BY

The product storage period is valid for 12 months from the date of sterilization.

16. WARRANTY AND LIMITATIONS

Sino Medical Sciences Technology Inc. has committed itself to the manufacture of the HT Supreme™ stent system. Sino Medical Sciences Technology Inc. warrants that all products shall be free of defects in materials and manufacturing.

17. DECLARATION

Sino Medical Sciences Technology Inc. will not be liable for any accident and damage result from reuse of the product, incorrect size selection of the stent, misoperation or any other mistakes caused by human-factor (directly or indirectly).

Français

1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

Le Système d'endoprothèse coronaire à revêtement médicamenteux HT Supreme™ (système d'endoprothèse HT Supreme™) est un produit combinant un dispositif se composant d'une endoprothèse coronaire déployable en alliage de cobalt-chrome (CoCr) montée sur ballonnet et recouverte d'un revêtement médicamenteux, et d'un système de mise en place. L'endoprothèse est recouverte d'une couche de polymère de base non dégradabile et d'une couche de polymère supérieure biodégradable à élution médicamenteuse. La couche polymérique biodégradable à élution médicamenteuse est composée d'un mélange de sirolimus et de polymère biodégradable. L'endoprothèse est mise en place à l'aide d'un système de pose par ballonnet déployable à échange rapide. Les caractéristiques principales du système d'endoprothèse HT Supreme™ sont présentées dans le Tableau 1.1.

Tableau 1.1 : Description des composants du système d'endoprothèse HT Supreme™

Paramètre	Caractéristiques
Caractéristiques de l'endoprothèse	
Longueurs d'endoprothèse disponibles (mm)	10, 15, 20, 25, 30, 35
Diamètres d'endoprothèse disponibles (mm)	2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 4,00
Matériau de l'endoprothèse	Alliage de cobalt-chrome (CoCr) L-605 de qualité médicale
Couche polymère de base	Une couche non dégradabile de méthacrylate de poly n-butyle (PBMA) en liaison covalente avec la surface de l'endoprothèse.
Composant médicamenteux	Un revêtement constitué d'un polymère biodégradable chargé de 1,2 µg/mm ² de sirolimus avec un contenu médicamenteux nominal maximum de 285 µg sur la grande endoprothèse (4,00 x 35 mm).
Caractéristiques du système de mise en place	
Longueur utile (cm)	145
Conception	<ul style="list-style-type: none"> Port d'accès à la lumière de gonflage unique. L'encoche de sortie du guide se situe à 23,5 cm de l'extrémité. Conçue pour des guides ≤ 0,014 po (0,36 mm). Deux marqueurs de corps proximaux du système de mise en place (87 et 97 cm en amont de l'extrémité distale) indiquent la position relative du système de mise en place par rapport à l'extrémité du cathéter-guide fémoral ou brachial.
Composant du ballonnet	Un ballonnet semi-souple avec deux marqueurs radio-opaques situés sur le corps du cathéter pour indiquer la position du ballonnet et la longueur de l'endoprothèse à déployer.

Pression de gonflage du ballonnet	<ul style="list-style-type: none"> Pression de gonflage nominale : 10 atm (1013 kPa) pour toutes les tailles Pression de rupture nominale (RBP) : 18 atm (1824 kPa) pour les diamètres 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25 et 3,50 et 16 atm (1621 kPa) pour le diamètre 4,00
Diamètre interne du cathéter-guide	5 F, ≥0,0561inch po I.D. (1,42 mm)
Diamètre externe du corps du cathéter (nominal)	<ul style="list-style-type: none"> Proximal : 2,0 F (0,68 mm) Distal : 2,9 F (0,95 mm)
Profil de franchissement du système	<ul style="list-style-type: none"> Distal : 3,6 F (≤1,20 mm) pour les diamètres 2,25, 2,50, 2,75, 3,00 mm 3,9F (≤1,30 mm) pour le diamètre 3,25, 3,50, 4,00 Proximal : 2,9 F (≤0,95 mm) pour toutes les tailles

1.1 Description des composants du dispositif

L'endoprothèse HT Supreme™ se compose d'un alliage de cobalt-chrome L605 (CoCr) et est disponible dans plusieurs combinaisons de diamètre et de longueur, telles que décrites dans le Tableau 1.1. L'endoprothèse est recouverte d'une fine couche polymérique non biodégradable, du méthacrylate de poly n-butyle (PBMA) en liaison covalente avec la surface de l'endoprothèse. Le revêtement supérieur se compose de sirolimus incorporé à un acide polylactique co-glycolique (PLGA) qui est biodégradable. L'endoprothèse HT Supreme™ est mise en place à l'aide d'un système de pose par ballonnet déployable à échange rapide avec une longueur utile de 145 cm, compatible avec des guides ≤ 0,014inch et un diamètre interne du cathéter-guide ≥ 5 F (0,0561inch). Des marqueurs radio-opaques situés sur le corps de cathéter indiquent la longueur utile du ballonnet.

1.2 Descriptions des composants médicamenteux et du polymère

L'endoprothèse HT Supreme™ est recouverte d'un médicament, le sirolimus (ingrédient actif), mélangé à un polymère biodégradable (ingrédient inactif). Une couche polymérique de base (ingrédient inactif) est conçue pour assurer l'adhérence du revêtement polymérique supérieur/médicamenteux à l'endoprothèse.

1.2.1 Sirolimus (Ingrédient actif)

L'ingrédient pharmaceutique actif de l'endoprothèse HT Supreme™ est le sirolimus, également connu sous le nom de rapamycine. Le sirolimus est une lactone macrocyclique produite par la bactérie *Streptomyces hygroscopicus*. Le nom chimique du sirolimus est (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a -hexadécahydro- 9, 27 - dihydroxy-3- [(1R)-2- [(1S, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl]-1- méthyléthyl]-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-23,27- époxy-3H-pyrido [2, 1-c] [1,4] Oxazacyclohentricontine-1, 5,11,28,29 (4H, 6H, 31H)-pentone. Sa formule moléculaire est C₅₁H₇₉N₁₃ et son poids moléculaire est 914,2 (g/mol). La structure chimique est indiquée à la Figure 1.1.

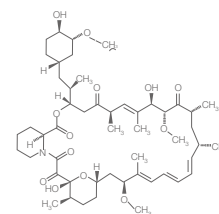


Figure 1.1 Structure chimique du sirolimus

1.2.2 Couche polymérique de base et polymère biodégradable (Ingrédients inactifs)

L'endoprothèse HT Supreme™ contient des ingrédients inactifs, notamment du méthacrylate poly butyl (PBMA), une couche polymérique de base, et du poly (DL-lactico-co-glycolide) (PLGA), la couche médicamenteuse contenant le sirolimus. Le PBMA est un homopolymère électrogreffé sur la surface de l'endoprothèse. Le copolymère médicamenteux PLGA est mélangé à du sirolimus et appliqué à l'endoprothèse recouverte de PBMA. Le PLGA est un polymère polyester aliphatique linéaire biodégradable. Les structures chimiques sont indiquées à la Figure 1.2.

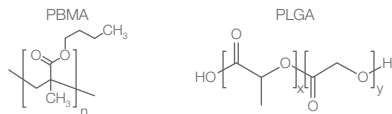


Figure 1.2 : Structures chimiques des revêtements polymères

1.2.3 Matrice du produit et contenu en sirolimus

Tableau 1.2 Matrice du produit et contenu en sirolimus du système d'endoprothèse HT Supreme™

Numéro de catalogue	Composants du HT Supreme™				Cathéter de mise en place
	Diamètre de l'endoprothèse déployée (mm)	Longueur de l'endoprothèse (mm)	Contenu en sirolimus nominal (µg)	Taille du ballonnet (mm×mm)	
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 × 10	
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 × 15	
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 × 20	
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 × 25	
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 × 30	
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 × 35	
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 × 10	
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 × 15	
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 × 20	
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 × 25	
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 × 30	
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 × 35	
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 × 10	
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 × 15	
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 × 20	
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 × 25	
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 × 30	
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 × 35	
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 × 10	
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 × 15	
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 × 20	
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 × 25	
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 × 30	
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 × 35	
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 × 10	
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 × 15	
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 × 20	
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 × 25	
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 × 30	
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 × 35	
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 × 10	
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 × 15	
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 × 20	
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 × 25	
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 × 30	
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 × 35	
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 × 10	
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 × 15	
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 × 20	
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 × 25	
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 × 30	
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 × 35	

2. UTILISATION PRÉVUE / INDICATIONS D'UTILISATION

Le système d'endoprothèse coronaire à revêtement médicamenteux HT Supreme™ est indiqué pour améliorer le diamètre de la lumière des vaisseaux coronaires chez les patients atteints de cardiopathie symptomatique en raison de lésions de novo des artères coronaires natives (longueur ≤ 35 mm) avec un diamètre des vaisseaux de référence de 2,25 mm à 4,00 mm.

3. CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation du système d'endoprothèse HT Supreme™ est contre-

indiquée dans les cas suivants :

- patients pour lesquels un traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant est contre-indiqué.
- patients présentant des lésions pouvant empêcher le gonflage complet d'un ballonnet d'angioplastie et/ou le placement correct de l'endoprothèse ou du système de mise en place de l'endoprothèse.
- patients atteints d'une hypersensibilité ou une contre-indication connue au sirolimus ou aux composés structurels associés, cobalt, chrome, nickel, tungstène, polymères acryliques, polymères PLGA ou au produit de contraste

4. AVERTISSEMENTS

- L'emballage interne ne doit pas être ouvert ni endommagé avant utilisation afin de préserver la stérilité. L'utilisation de dispositifs non stériles crée un risque potentiel d'infections du patient ou de l'utilisateur. La contamination du dispositif peut entraîner des blessures, des maladies ou le décès du patient.
- Étant donné que l'utilisation de ce dispositif comporte un risque de thrombose d'endoprothèse, de complications vasculaires et/ou d'accidents hémorragiques, il convient de sélectionner les patients de façon judicieuse. Voir la Section 8 (Effets/ complications indésirables potentiels) pour la liste complète.
- Ce produit requiert l'utilisation d'un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire. Ne pas utiliser ce produit chez des patients susceptibles de ne pas se conformer au traitement antiplaquettaire recommandé. Consulter la Section 5.2 (Traitement antiplaquettaire avant et après la procédure) pour des informations importantes.

5. PRÉCAUTIONS

5.1 Précautions d'ordre général

- La pose de l'endoprothèse est réservée aux médecins qui ont reçu une formation adaptée.
- La pose de l'endoprothèse ne peut être effectuée qu'en milieu hospitalier où un pontage aorto-coronarien d'urgence peut être réalisé en cas de rupture accidentelle du vaisseau ou de complication vitale.
- En cas de mise en place de plusieurs endoprothèses, il est recommandé que le matériel des endoprothèses soit de composition similaire. Un contact entre des endoprothèses en matériaux différents pourrait provoquer une corrosion potentielle accrue et/ou des interactions médicamenteuses éventuelles si elles sont utilisées avec d'autres endoprothèses à élution médicamenteuse. Les interactions médicamenteuses éventuelles entre l'endoprothèse HT Supreme™ et d'autres endoprothèses à élution médicamenteuse n'ont pas été définies et doivent être évitées.
- L'obstruction de l'endoprothèse consécutive à une resténose peut nécessiter une dilatation répétée du segment artériel contenant l'endoprothèse. Les effets à long terme d'une dilatation répétée de l'endoprothèse endothélialisée sont inconnus à l'heure actuelle.
- Il convient d'envisager les risques et les avantages de son utilisation chez les patients ayant des antécédents de réaction sévère aux produits de contraste.
- Ne pas exposer le système de mise en place aux solvants organiques tels que l'alcool ou les détergents, car le revêtement médicamenteux risque d'être endommagé et de provoquer une élution médicamenteuse prématurée.
- Faire attention de contrôler l'extrémité du cathéter-guide lors de la mise en place de l'endoprothèse, du déploiement et du retrait du ballonnet. Avant de retirer le système de mise en place de l'endoprothèse, confirmer visuellement le dégonflage total du ballonnet par radioscopie afin d'éviter tout mouvement du cathéter-guide dans le vaisseau et tout dommage artériel consécutif.
- La thrombose d'endoprothèse est une occurrence rare mais, lorsqu'elle survient, elle est fréquemment associée à un infarctus du myocarde (IM) pouvant entraîner la mort. Jusqu'à présent, les essais cliniques d'endoprothèses à élution médicamenteuse n'ont pas totalement défini l'incidence de la thrombose d'endoprothèse sur le risque de mort cardiaque, IM ou de mortalité toutes causes confondues.
- Ce dispositif est conçu pour être utilisé selon les Indications d'utilisation spécifiées. L'utilisation de ce dispositif pour traiter des patients et/ou des lésions hors des indications figurant sur l'étiquette peut entraîner un risque accru d'effets indésirables, notamment une thrombose d'endoprothèse, une embolisation d'endoprothèse, un IM ou la mort.
- Le sirolimus est métabolisé par la famille d'enzymes CYP 3A. Des études ont prouvé que les médicaments tels que la cyclosporine,

qui inhibe les enzymes CYP 3A, peuvent ralentir la clairance du sirolimus. L'utilisation d'autres composés en -ilimus (par ex. évérolimus, tacrolimus, etc.) concomitant avec une endoprothèse à élution de sirolimus peut rivaliser par une liaison à des enzymes métaboliques et avoir le potentiel d'accroître les niveaux de sirolimus et de réduire les taux de clairance.

- L'utilisation d'autres médicaments qui rivalisent par une liaison au récepteur FKBP12 (par ex. évérolimus, tacrolimus, etc.) a le potentiel de réduire l'efficacité du sirolimus.

5.2 Traitement antiplaquettaire avant et après la procédure

La durée optimale du traitement antiplaquettaire, spécifiquement le traitement inhibiteur P2Y₁₂, est inconnue et peut ne pas éliminer le risque de thrombose malgré un traitement continu. Selon des recommandations récentes fournies par 2016 ACC/AHA Mise à jour basée sur les directives concernant la durée du traitement antiplaquettaire double chez les patients présentant une coronaropathie (CAD), le traitement avec une combinaison d'aspirine (81 mg) et d'un inhibiteur P2Y₁₂ suite à la mise en place d'une endoprothèse semble réduire les principaux accidents cardiaques. Sur la base de preuves cliniques notamment des essais cliniques randomisés, des mesures de prévention secondaires, et de l'opinion de consensus d'experts, les directives recommandent que les patients atteints de cardiopathie ischémique stable suivent un traitement composé d'aspirine et de P2Y₁₂ pendant 6 mois minimum en l'absence de contre-indications ; l'arrêt après 3 mois peut être raisonnable chez les patients présentant un risque d'hémorragie élevé. Les patients présentant un syndrome coronarien aigu doivent recevoir ce traitement pendant 12 mois minimum en l'absence de contre-indications ; l'arrêt après 6 mois peut être raisonnable chez les patients présentant un risque d'hémorragie élevé.

Les directives 2016 ACC/AHA complètes sont disponibles sur : <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

Il est très important que le patient respecte les recommandations antiplaquettaires après la procédure, car un arrêt prématuré pourrait entraîner un risque plus élevé de thrombose, d'IM ou de mort. Lors de la planification de la mise en place d'une endoprothèse, toute procédure chirurgicale ou dentaire postérieure prévue, pouvant nécessiter un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire, doit être prise en compte soigneusement, notamment lorsque la mise en place d'une endoprothèse et son traitement antiplaquettaire recommandé s'avèrent être le bon choix. Inversement, si une procédure chirurgicale ou dentaire nécessitant la suspension du traitement antiplaquettaire est envisagée après la mise en place d'une endoprothèse, les risques et les bénéfices de la procédure doivent être pesés par rapport aux risques potentiels liés à l'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire. De manière générale, il est recommandé de reporter toute intervention chirurgicale facultative pour un an ou, si l'intervention chirurgicale ne peut être reportée, le traitement antiplaquettaire doit être envisagé pendant la période périopératoire pour les patients à haut risque.

Au cas où une hémorragie active significative nécessite un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire, les patients doivent être surveillés avec soin afin de déceler tout accident cardiaque et, une fois stabilisés, leur traitement antiplaquettaire doit être repris dès que possible à la discrétion du médecin traitant.

5.3 Utilisation de plusieurs endoprothèses

Les lésions doivent être traitées sans dépasser 1 endoprothèse (sauf si la pose d'endoprothèses supplémentaires est requise pour les situations de sauvetage). En cas de mise en place de plusieurs endoprothèses, il est recommandé que le matériel des endoprothèses soit de composition similaire. Un contact entre des endoprothèses en matériaux différents pourrait provoquer une corrosion potentielle accrue due à la présence de métaux différents dans un milieu conducteur. Les interactions éventuelles de l'endoprothèse HT Supreme™ avec d'autres endoprothèses à élution médicamenteuse n'ont pas été évaluées et doivent être évitées chaque fois que possible.

5.4 Brachythérapie endovasculaire

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation du système d'endoprothèse HT Supreme™ pour traiter les patients présentant préalablement des lésions cibles ayant subi un traitement de brachythérapie avec endoprothèses n'ont pas été évaluées. Inversement, les effets du traitement de brachythérapie sur l'innocuité et l'efficacité des lésions traitées antérieurement avec le système d'endoprothèse HT Supreme™ n'ont pas été évalués. Les deux traitements peuvent modifier le remodelage artériel ; les interactions entre ces deux traitements n'ont pas été établies.

5.5 Utilisation en association avec d'autres procédures

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation de dispositifs d'athérectomie mécanique (comme des cathéters d'athérectomie directionnelle et des cathéters d'athérectomie rotationnelle), ou des cathéters d'angioplastie au laser en association avec la mise en place d'une endoprothèse HT Supreme™ n'ont pas été établies.

5.6 Utilisation chez des populations particulières

5.6.1 Grossesse

Grossesse « catégorie C » : Voir la Section 6.6 (Grossesse) pour des informations supplémentaires sur les médicaments. Le système d'endoprothèse HT Supreme™ n'a pas été évalué chez la femme enceinte. Les effets sur le fœtus en développement n'ont pas été évalués non plus. Une contraception efficace doit être initiée avant la mise en place d'une endoprothèse HT Supreme™ et poursuivie pendant un an après la mise en place. Même s'il n'existe pas de contre-indication, les risques et les effets en matière de reproduction sont inconnus à l'heure actuelle.

5.6.2 Allaitement

Voir la Section 6.7 (Allaitement) pour des informations supplémentaires sur les médicaments. Les effets du système d'endoprothèse HT Supreme™ sur l'allaitement n'ont pas été évalués. La décision au regard de l'arrêt de l'allaitement ou de la mise en place de l'endoprothèse doit être prise en tenant compte de l'importance de l'endoprothèse pour la mère.

5.6.3 Origine ethnique

Les études cliniques du système d'endoprothèse HT Supreme™ n'ont pas évalué spécifiquement les différences d'innocuité et d'efficacité selon l'origine ethnique.

5.6.4 Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse HT Supreme™ chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

5.6.5 Usage gériatrique

À l'heure actuelle, les données cliniques sont insuffisantes pour permettre de faire une différence de l'innocuité et de l'efficacité des endoprothèses HT Supreme™ entre les patients de moins de 65 ans et de plus de 65 ans.

5.7 Caractéristiques des lésions/vaisseaux

L'innocuité et l'efficacité du système d'endoprothèse HT Supreme™ n'ont pas été établies pour les patients présentant des caractéristiques ou des conditions de lésion ou de vaisseaux cibles suivantes :

- Thrombus des vaisseaux non résolu au niveau de la lésion
- Diamètre des vaisseaux de référence de l'artère coronaire < 2,25 mm or > 4,00 mm
- Lésion d'une longueur supérieure à 35 mm
- Lésions situées dans des greffons au niveau des veines saphènes, tronc coronaire commun laissé sans protection, lésions ostiales, occlusions totales chroniques et lésions situées au niveau d'une bifurcation
- Lésions avec endoprothèse antérieure
- Maladie diffuse ou mauvais débit (TIMI<1) distaux par rapport aux lésions identifiées
- Tortuosité excessive proximale en amont de la lésion ou au sein de la lésion
- Infarctus du myocarde aigu (IMA) récent ou indication de thrombus dans le vaisseau cible
- Calcification de la lésion modérée ou sévère
- Maladie touchant plusieurs vaisseaux
- Resténose intra-endoprothèse

5.8 Interactions médicamenteuses

Voir la Section 6 (Informations sur les médicaments) pour des informations supplémentaires sur les interactions médicamenteuses du sirolimus. Les effets d'interactions médicamenteuses éventuelles sur l'innocuité et l'efficacité du système d'endoprothèse HT Supreme™ n'ont pas été évalués. L'efficacité du sirolimus est basée sur sa liaison au récepteur FKBP12 et son interaction ultérieure avec la cible mécanique de la rapamycine (mTOR). L'utilisation concomitante d'autres médicaments en liaison avec ce récepteur est susceptible de diminuer l'efficacité du sirolimus. Il est notoire que plusieurs médicaments affectent le métabolisme du sirolimus, et des interactions avec d'autres médicaments peuvent être déduites des effets métaboliques connus. Le sirolimus est connu comme substrat pour le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et la P-glycoprotéine. Il convient d'envisager l'effet potentiel d'une interaction

médicamenteuse lors de la prise de décision de la mise en place d'une endoprothèse HT Supreme™ chez un patient qui prend un médicament pouvant interagir avec le sirolimus en réalisant pour une liaison du métabolisme du sirolimus ou du récepteur, ou lors de la prise de décision d'initier un traitement avec un tel médicament chez un patient ayant reçu une endoprothèse HT Supreme™.

5.9 Suppression immunitaire potentielle

Le sirolimus, l'ingrédient actif de l'endoprothèse HT Supreme™, est un agent immunosuppresseur. La suppression potentielle du système immunitaire chez les patients traités avec le système d'endoprothèse HT Supreme™ n'a pas été évaluée spécifiquement. La suppression immunitaire systémique est peu probable avec la mise en place d'une seule endoprothèse, à cause de la faible quantité de sirolimus présent sur une seule endoprothèse. Cependant, si les patients sont traités avec plusieurs systèmes d'endoprothèses HT Supreme™, il est possible que les concentrations systémiques du sirolimus se rapprochent temporairement des niveaux immunosuppresseurs, surtout chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou prenant des médicaments qui inhibent le CYP3A4 ou la P-glycoprotéine. Pour cette raison, il convient de prendre en considération les patients prenant d'autres agents immunosuppresseurs ou exposés à un risque de suppression immunitaire.

5.10 Élévation potentielle des lipides

L'utilisation de sirolimus par voie orale chez les patients ayant subi une transplantation rénale a été associée à une augmentation du cholestérol sérique et des triglycérides nécessitant un traitement dans certains cas. Cet effet a été observé pour un traitement par voie orale prolongé et ce, en fonction de la dose. Lors d'une utilisation conforme aux indications d'utilisation, les concentrations de sirolimus systémique provenant de l'endoprothèse HT Supreme™ sont censées être inférieures aux concentrations obtenues généralement chez les patients ayant subi une transplantation, mais l'ampleur et la durée des effets de ces concentrations sur les lipides ne sont pas connues.

5.11 Imagerie à résonance magnétique (IRM)

Dans des essais non cliniques, l'endoprothèse HT Supreme™ s'est avérée être compatible avec l'IRM pour des endoprothèses uniques d'une longueur maximum de 35 mm ou des endoprothèses avec chevauchement d'une longueur maximum de 67 mm. Un patient portant ce dispositif peut subir une IRM en toute sécurité dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 T et 3,0 T ;
- Champ de gradient spatial maximum de 4 000 G/cm ou moins ;
- Système IRM maximum signalé, taux d'absorption spécifique (TAS) moyen du corps entier ≤ 2 W/kg (mode de fonctionnement normal) pour un système IRM de 1,5 T ou 3,0 T.

Selon les conditions d'acquisition définies ci-dessus, les résultats des essais non cliniques (notamment l'effet du débit sanguin) indiquent que l'endoprothèse HT Supreme™ est censée produire une élévation de la température inférieure à 5,0 °C maximum après 15 minutes d'acquisition en continu. Dans les essais non cliniques, un artefact d'image produit par le dispositif s'étend à environ 6mm de l'endoprothèse HT Supreme™ lors de l'acquisition avec une séquence d'impulsions d'écho du gradient et un système IRM de 3,0 T.

5.12 Manipulation de l'endoprothèse

- L'endoprothèse HT Supreme™ est à usage unique seulement. Ne pas restériliser ou réutiliser ce dispositif. La réutilisation de dispositifs à usage unique crée un risque potentiel d'infections du patient ou de l'utilisateur. La contamination du dispositif peut entraîner des blessures, des maladies ou le décès du patient. Le nettoyage, la désinfection et la stérilisation peuvent compromettre les caractéristiques essentielles des matériaux et de la conception et entraîner une panne du dispositif. SINOMED ne saura être tenu responsable pour tout dommage direct, accidentel ou indirect résultant d'une réutilisation et de la restérilisation.
- Vérifier attentivement la date de péremption (expiration) qui se trouve sur l'étiquette du produit.
- La surface externe de la pochette en aluminium n'est PAS stérile. Seul le contenu à l'intérieur de la pochette en aluminium doit être considéré comme étant stérile.
- Ne pas retirer l'endoprothèse du système de mise en place. Un tel retrait risque d'endommager l'endoprothèse, le revêtement de l'endoprothèse et/ou provoquer une embolisation d'endoprothèse. Ces composants sont prévus pour être utilisés en tant que système solidaire. Ne pas utiliser l'endoprothèse avec un système de mise en place différent.
- Ne pas utiliser le système de mise en place en association avec d'autres endoprothèses.

- Faire très attention de ne pas manipuler ni d'abîmer l'endoprothèse sur le ballonnet, surtout lors du retrait du système de mise en place de son emballage, sa mise en place sur le guide, et son cheminement à travers la valve hémostatique rotative et dans l'embase du cathéter-guide, car cela risque d'endommager l'endoprothèse, le système de polymères et/ou provoquer une embolisation d'endoprothèse.
- Ne pas manipuler ni toucher l'endoprothèse avec les doigts, car cela risquerait de la contaminer, d'endommager son revêtement ou de la déplacer du ballonnet de mise en place.
- N'utiliser que le produit de gonflage adapté au ballonnet. Ne pas utiliser d'air ou de gaz pour gonfler le ballonnet, car cela pourrait provoquer un déploiement inégal et causer des difficultés lors du déploiement de l'endoprothèse. Voir la Section 12.3.3 (Instructions pour l'opérateur ; Préparation du système de mise en place).

5.13 Mise en place de l'endoprothèse

5.13.1 Préparation du système de mise en place de l'endoprothèse

- Ne pas préparer ni gonfler au préalable le système de mise en place avant le déploiement de l'endoprothèse d'une manière différente de celle indiquée. Cela pourrait déplacer l'endoprothèse du ballonnet. Utiliser la méthode de purge du ballonnet décrite à la Section 12.3.3 (Instructions pour l'opérateur ; Préparation du système de mise en place).
- Lors de l'introduction du système de mise en place dans le vaisseau, ne pas appliquer de pression négative sur ce système. Cela pourrait favoriser le déplacement de l'endoprothèse du ballonnet.
- Utiliser des cathéters-guides ayant des tailles de lumière adaptées au système de mise en place de l'endoprothèse. Voir la Section 1.1 (Description des composants du dispositif).

5.13.2 Pose de l'endoprothèse

- Prédilater le vaisseau cible à l'aide d'un ballonnet d'angioplastie de taille adaptée. Le non respect de cette consigne risque d'augmenter la difficulté de la mise en place de l'endoprothèse et provoquer des complications de la procédure.
- Ne pas dilater l'endoprothèse si elle n'est pas correctement positionnée dans le vaisseau. Voir la Section 5.13.3 (Retrait de l'endoprothèse)
- L'implantation d'une endoprothèse peut entraîner la dissection et l'occlusion aiguë du vaisseau, nécessitant une intervention supplémentaire (pontage aorto-coronarien, dilatation supplémentaire, mise en place d'endoprothèses supplémentaires, ou autres).
- L'innocuité et l'efficacité du traitement de plus d'une lésion par artère coronaire avec des endoprothèses HT Supreme™ n'ont pas été établies. Dans les cas où cela est effectué, il est recommandé de placer l'endoprothèse dans la lésion distale en premier afin de minimiser le risque de déplacement encouru en traversant les endoprothèses déployées.
- La mise en place d'une endoprothèse peut compromettre la perméabilité d'une branche collatérale.
- Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (RBP) indiquée sur l'étiquette. Voir la Section 13 (Informations sur la compliance in vitro) pour des informations de compliance des endoprothèses en fonction de leur diamètre. L'utilisation d'un dispositif de surveillance de la pression est recommandée pour éviter toute surpression. Appliquer une pression supérieure à la pression indiquée sur l'étiquette du produit risque de provoquer la rupture du ballonnet et une dégradation et une dissection artérielles. Le diamètre interne de l'endoprothèse doit se rapprocher 1,1 fois du diamètre de référence du vaisseau. La taille du déploiement de l'endoprothèse doit être confirmée par radiographie.
- Une endoprothèse non déployée ne peut être rétractée dans le cathéter-guide qu'une seule fois. Une endoprothèse non déployée ne doit pas être réintroduite dans l'artère après avoir été rétractée dans le cathéter-guide. Il est ensuite impératif de ne plus faire entrer ou sortir l'endoprothèse non déployée à travers l'extrémité distale du cathéter-guide, car elle pourrait être endommagée lorsqu'elle est à nouveau rétractée dans le cathéter-guide.
- En cas de résistance ressentie à tout moment au cours du retrait du système d'endoprothèse, le système de mise en place de l'endoprothèse et le cathéter-guide doivent être retirés d'un seul tenant. Voir la Section 5.13.3 (Retrait de l'endoprothèse).
- Même si le ballonnet du système de mise en place de l'endoprothèse est assez solide pour déployer l'endoprothèse sans se rompre, une déchirure circulaire du ballonnet distale par rapport à l'endoprothèse et avant le déploiement complet de l'endoprothèse risque d'attacher le ballonnet à

l'endoprothèse, ce qui nécessiterait un retrait par voie chirurgicale. En cas de rupture du ballonnet, le retrait de ce dernier doit, au besoin, s'accompagner de la mise en place d'un nouveau cathéter de dilatation sur le guide afin de terminer le déploiement de l'endoprothèse.

- S'assurer que la zone contenant l'endoprothèse couvre le point de la lésion / dissection en totalité et qu'il n'existe aucun espace entre les endoprothèses.

5.13.3 Retrait de l'endoprothèse

En cas de résistance ressentie à tout moment au cours de l'accès à la lésion et du retrait du système de mise en place après la pose de l'endoprothèse, le système de mise en place de l'endoprothèse et le cathéter-guide doivent être retirés d'un seul tenant en exécutant les étapes suivantes sous visualisation radioscopique.

- Vérifier que le ballonnet est entièrement dégonflé. Le temps de dégonflage ne dépasse pas 20 secondes quelle que soit la taille. Si une résistance inhabituelle est ressentie au cours du retrait du système de mise en place, surveiller avec attention la position du cathéter-guide. Dans certains cas, il peut être nécessaire de rétracter légèrement le cathéter-guide afin d'éviter tout mouvement imprévu du cathéter-guide ; une évaluation angiographique de l'arbre coronaire doit être effectuée pour s'assurer de l'absence de dommage du système vasculaire coronarien.
- NE PAS rétracter le système de mise en place dans le cathéter-guide.
- Placer le marqueur du ballonnet proximal en direction distale par rapport à l'extrémité du cathéter-guide.
- Faire progresser le guide dans l'anatomie coronaire en direction aussi distale qu'il est possible de le faire sans danger.
- Serrer la valve hémodynamique rotative pour fixer le système de mise en place dans le cathéter-guide, puis retirer le cathéter-guide et le système de mise en place d'un seul tenant.

Le non-respect de ces étapes et/ou l'application d'une force excessive sur le système de mise en place risquent de provoquer une perte ou une détérioration de l'endoprothèse et/ou des composants du système de mise en place et/ou du système vasculaire. S'il est nécessaire de maintenir la position du guide pour accéder ultérieurement à l'artère/à la lésion, laisser le guide en place et retirer tous les autres éléments du système. Les méthodes de récupération de l'endoprothèse (par ex. utilisation de guides supplémentaires, de pinces et/ou de lasses) peuvent provoquer un traumatisme supplémentaire dans le système artériel et/ou au niveau de l'abord vasculaire. Ces complications peuvent comprendre, entre autres, des hémorragies, des hématomes ou un pseudo-anévrisme.

5.13.4 Après la procédure

- Lors du franchissement d'une endoprothèse nouvellement déployée par un cathéter d'échographie endovasculaire (IVUS), un guide coronaire, un cathéter à ballonnet ou un système de mise en place, faire attention afin d'éviter toute modification du positionnement, de l'apposition et/ou de la géométrie de l'endoprothèse.
- Un traitement antiplaquettaire doit être administré après l'intervention. Voir la Section 5.2 (Traitement antiplaquettaire avant et après la procédure). Les patients qui nécessitent un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire doivent être surveillés avec soin afin de déceler tout événement cardiaque. Le traitement antiplaquettaire doit être repris dès que possible, à la discrétion du médecin traitant.
- Après la procédure, les patients peuvent passer une IRM sans danger sous certaines conditions. Consulter la Section 5.11 (Imagerie à résonance magnétique (IRM)) si une IRM est nécessaire après la procédure.

6. INFORMATIONS SUR LES MÉDICAMENTS

6.1 Mécanisme d'action

Le sirolimus est un médicament aux propriétés anti-proliférantes qui lie la protéine 12 de liaison au FK506 (FKBP12). Le complexe dimère rapamycine-FKBP12 inhibe la cible mécanique de la rapamycine (mTOR). mTOR est l'une des protéines régulatrices qui dirigent le métabolisme cellulaire et la croissance cellulaire, en partie, par la régulation positive de l'inhibiteur des kinases dépendantes de la cycline p27. La régulation positive du p27 engendre l'inhibition de la progression du cycle cellulaire au stade de la phase G1 à S. Dans la plupart des cellules, les concentrations thérapeutiques de sirolimus arrêteront donc la division cellulaire à la fin du stade G1. Comme cela intervient avant l'initiation de la mitose, l'arrêt à G1 entraîne une inhibition de la croissance cellulaire cytotatique plutôt que cytotoxique. Les propriétés anti-proliférantes du sirolimus en font un agent utile dans la réduction du risque de resténose. À ce titre, il interfère avec le fibroblaste et la prolifération cellulaire des muscles

lisses, ainsi qu'avec la prolifération de cellules inflammatoires. Ces trois types de cellules sont largement responsable de l'hyperplasie néointimale découlant d'une lésion vasculaire suite à la pose d'une endoprothèse.

6.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PC) du sirolimus lorsqu'il est étudié après la pose d'une endoprothèse HT Supreme™ a été évaluée chez l'animal. Les résultats de la PC du sirolimus sanguin total obtenus chez le porc sont fournis dans le Tableau 6. 1. Dans le tableau, SLQ signifie « sous la limite de quantification ».

Tableau 6. 1 Résultats de la pharmacocinétique sanguin pour le HT Supreme™ (ng/ml)

0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	180 min
SLQ	1.35 ± 0.27	1.49 ± 0.23	1.39 ± 0.22	1.36 ± 0.23	1.39 ± 0.20
1 Jour	3 Jours	7 Jours	14 Jours		
0.156 ± 0.087	0.038 ± 0.059	<0.1	0.036 ± 0.056		
28 Jours	60 Jours	90 Jours	120 Jours	150 Jours	
0.094 ± 0.076	SLQ	SLQ	SLQ	SLQ	

Remarque : Les niveaux médicamenteux dans le sang ont été déterminés avec un « n » valant 6 ; SLQ < 0,1 ng/ml

Les niveaux médicamenteux trouvés dans le sang total après la pose d'une endoprothèse ont démontré une augmentation rapide à 5 minutes, avec une concentration maintenue au même niveau pendant 180 minutes minimum (1,35-1,39 ng/mL). Une diminution à 0,156 ng/mL à 1 jour et sous le niveau de détection (0,1 ng/mL) à 60 jours a suivi. Globalement, une diminution de 90 % de la concentration sanguine en sirolimus à 1 jour a été observée, comparé aux trois premières heures suivant la pose d'une endoprothèse. Au cours de cette étude de PC, la concentration sanguine de sirolimus maximum observée n'a jamais atteint la valeur thérapeutique minimum de 3,0 ng/mL, nécessaire pour l'administration systémique efficace contre le rejet d'organe chez les patients. La disparition du sirolimus de la circulation suite à la pose d'une endoprothèse doit limiter davantage l'exposition systémique et les effets indésirables associés à l'administration systémique à des niveaux thérapeutiques à long terme. Malgré une exposition systémique au sirolimus limitée, une administration de sirolimus constante par voie artérielle locale à partir de l'endoprothèse a été démontrée dans des études précliniques.

6.3 Interactions avec des médicaments et d'autres substances

Aucune étude officielle sur l'interaction médicamenteuse n'a été effectuée avec l'endoprothèse HT Supreme™ à cause d'une exposition systémique au sirolimus limitée suite à la pose de l'endoprothèse. Voir la Section 5.8 (Interactions médicamenteuses) et la Section 6.2 (Pharmacocinétique). Il convient donc de prendre en considération la possibilité d'interaction médicamenteuse systémique et locale dans la paroi vasculaire lors de la prise de décision de l'implantation d'une endoprothèse HT Supreme™ chez un patient prenant un médicament dont l'interaction avec le sirolimus est connue. La quantité de médicament circulant dans le système sanguin suite à la pose d'une endoprothèse HT Supreme™ est sensiblement plus faible que celle obtenue avec des doses orales. Le sirolimus est largement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) dans la paroi intestinale et dans le foie, et subit un écoulement des entérocytes de l'intestin grêle par la P-glycoprotéine (P-gp). Par conséquent, l'absorption et l'élimination consécutive du sirolimus absorbé de manière systémique peuvent être influencées par des médicaments affectant ces protéines. Les inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp peuvent augmenter les niveaux de sirolimus, tandis que les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp peuvent diminuer les niveaux de sirolimus. L'interaction pharmacocinétique entre du sirolimus administré par voie orale et des médicaments administrés parallèlement est abordée ci-dessous. Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse n'a été menée avec des médicaments autres que ceux décrits ci-dessous.

6.4 Kétoconazole

L'administration de plusieurs doses de kétoconazole a sensiblement affecté le taux et l'étendue d'absorption et l'exposition au sirolimus après administration d'une formule de sirolimus à prise orale, comme le montrent les augmentations de sirolimus C_{max} , t_{max} , et d'AUC de 4,3 fois, 38 %, et 10,9 fois, respectivement. Cependant, le terminal $t_{1/2}$ du sirolimus n'a pas été changé. Une dose unique de sirolimus n'a pas affecté les concentrations de kétoconazole plasmatique stables sur 12 heures. Il est recommandé de ne pas administrer de solution de sirolimus ni de comprimés par voie orale en conjonction avec du kétoconazole.

6.4.1 Rifampicine

Le prétraitement de 14 volontaires en bonne santé par plusieurs doses de rifampicine, 600 mg quotidiennement pendant 14 jours, suivi d'une dose unique de 20 mg de sirolimus, a sensiblement augmenté la clairance de sirolimus à prise orale de 5,5 fois (plage = 2,8 à 10), ce qui représente des diminutions moyennes d'AUC et C_{max} d'environ 82 % et 71 %, respectivement. Chez les patients pour qui la rifampicine est indiquée, d'autres agents thérapeutiques avec une induction enzymatique moindre peuvent être envisagés.

6.4.2 Diltiazem

L'administration simultanée par voie orale de 10mg d'une solution de sirolimus à prise orale et 120 mg de diltiazem chez 18 volontaires en bonne santé a sensiblement affecté la biodisponibilité du sirolimus. Le sirolimus C_{max} , t_{max} , et l'AUC ont été augmentés de 1,4, 1,3 et 1,6 fois, respectivement. Le sirolimus n'a pas affecté la pharmacocinétique du diltiazem ou de ses métabolites, le désacétyl diltiazem et le déméthyl diltiazem.

6.4.3 Cyclosporine

Les interactions pharmacocinétiques à dose unique entre la cyclosporine et le sirolimus ont été examinées pour deux formulations de sirolimus à prise orale dans des études utilisant 24 volontaires en bonne santé. Comparé aux résultats obtenus lorsque du sirolimus à prise orale a été administré seul, l'administration par voie orale de 10 mg de sirolimus 4 heures après une dose unique de 300 mg de cyclosporine en capsules de gélatine souple a augmenté l'AUC du sirolimus moyen de 33 % à 80 %, et a augmenté le C_{max} du sirolimus moyen de 33 % à 58 %, selon la formule du sirolimus. La demi-vie du sirolimus n'a pas été affectée de manière significative. L'AUC moyen et le C_{max} moyen de la cyclosporine n'ont pas été affectés de manière significative.

6.4.4 Médicaments susceptibles d'être coadministrés sans ajustement de dose

Aucune interaction pharmacocinétique entre médicaments significative sur le plan clinique n'a été observée dans les études des médicaments répertoriés ci-dessous, en conjonction avec du sirolimus administré par voie orale. Le sirolimus et ces médicaments peuvent être coadministrés sans ajustements de dose.

- Aciclovir
- Digoxine
- Glyburide
- Nifédipine
- Norgestrel/éthinyli estradiol
- Prednisolone
- Sulfaméthoxazole/triméthoprime

6.4.5 Interactions avec d'autres médicaments

Les médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations sanguines de sirolimus comprennent :

- Les inhibiteurs calciques : nicardipine, vérapamil.
- Les agents antifongiques : clotrimazole, fluconazole, itraconazole.
- Les antibiotiques macrolides : clarithromycine, érythromycine, tréolandomycine.
- Les agents prokinétiques gastro-intestinaux : cisapride, métoclopramide.
- D'autres médicaments : bromocriptine, cimétidine, danazol, inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex. ritonavir, indinavir).
- Les médicaments susceptibles de diminuer les niveaux de sirolimus comprennent :
- Les anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne.
- Les antibiotiques : rifabutine, rifampicine.

Ces listes ne sont pas exhaustives.

Faire attention lorsque des médicaments ou d'autres substances métabolisées par le CYP3A4 sont administrés parallèlement à la pose de l'endoprothèse HT Supreme™.

6.4.6 Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse réduit le métabolisme du sirolimus médié par le CYP3A4.

6.4.7 Préparations à base de plantes

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) induit le CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Comme le sirolimus est un substrat pour le cytochrome CYP3A4 et la P-glycoprotéine, il est possible que l'utilisation de millepertuis chez les patients recevant l'endoprothèse HT Supreme™ entraîne des niveaux de sirolimus réduits.

6.4.8 Vaccination

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination. Par conséquent, la vaccination sera moins efficace pendant un certain temps après avoir reçu une endoprothèse HT Supreme™. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée ; les vaccins vivants peuvent comprendre les vaccins contre, entre autres, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la polio orale, le BCG, la fièvre jaune, la varicelle et la typhoïde Ty21a.

6.4.9 Interactions d'après des essais médicamenteux en laboratoire

Il n'existe aucune étude sur les interactions du sirolimus dans les essais de laboratoires cliniques habituellement employés.

6.5 Carcinogénicité, génotoxicité et reprotoxité

Tous les composants de l'endoprothèse HT Supreme™ ont été utilisés précédemment sur d'autres endoprothèses coronaires à élution médicamenteuse. L'alliage de cobalt-chrome utilisé comme plateforme de l'endoprothèse est couramment utilisé pour la plupart des endoprothèses coronaires. L'endoprothèse HT Supreme™ possède une quantité de sirolimus similaire à celle de l'endoprothèse à élution de sirolimus, Cypher®, commercialisée précédemment. Le polymère de méthacrylate poly butyl (PBMA) de base est le même que celui utilisé pour les endoprothèses à élution médicamenteuse Cypher®, Xience®, Promus™, et Endeavor Resolute®. Le polymère d'acide poly lactique co-gluconide (PLGA) biodégradable de la couche supérieure est également utilisé pour l'endoprothèse Synergy®.

Par conséquent, les analyses antérieures effectuées sur ces endoprothèses sont applicables à l'endoprothèse HT Supreme™.

La génotoxicité de l'endoprothèse HT Supreme™ a été évaluée avec trois systèmes de tests différents : Le test de mutation bactérienne inverse d'Ames, le test in vitro des lymphomes de la souris et le test in vivo sur les micronoyaux de souris. Les résultats de ces tests montrent que l'endoprothèse HT Supreme™ n'est ni mutagène ni clastogène par nature.

La toxicité carcinogénique et la reprotoxité du sirolimus de l'endoprothèse HT Supreme™ ont été évalués quant à son utilisation comme immunosuppresseur à des doses beaucoup plus élevées. Ces données sont disponibles dans le cadre de l'analyse de produit Rapamune®. Des études sur la carcinogénicité ont été effectuées sur des souris femelles et des rats mâles et femelles. L'étude sur les souris femelles sur 86 semaines à des dosages de 0, 12,5, 25 et 50/6 mg/kg/jour (dosage diminuée de 50 à 6 mg/kg/jour à la 31e semaine à cause d'une infection suite à l'immunosuppression) a fait ressortir une augmentation significative sur le plan statistique pour le lymphome malin pour tous les dosages (environ 86 à 357 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH]) comparé à la norme. L'étude sur des rats sur 104 semaines à des dosages de 0, 0,05, 0,1, et 0,2 mg/kg/jour a fait ressortir une incidence d'adénomes testiculaires accrue dans les groupes recevant 0,1 et 0,2 mg/kg/jour (environ 1,4 à 2,9 fois la DMRH).

Aucun effet sur la fertilité des rats femelles suite à l'administration de sirolimus à des dosages allant jusqu'à 0,5 mg/kg (environ 7 fois la DMRH) n'a été observé. Chez les rats mâles, aucune différence significative du taux de fertilité comparé à la norme à un dosage de 2 mg/kg (environ 28 fois la DMRH) n'a été observée. Des réductions de poids testiculaires et/ou de lésions histologiques (par ex. atrophie tubulaire et cellules tubulaires géantes) ont été observées chez les rats recevant des dosages 0,65 mg/kg (environ 9 fois la DMRH) et au-delà, et à 0,1 mg/kg (environ 1,4 fois la DMRH) et au-delà dans une étude sur les singes. Le nombre de spermatozoïdes a été réduit chez les rats mâles suite à l'administration de sirolimus pendant 13 semaines à un dosage de 6 mg/kg (environ 85 fois la DMRH), mais une amélioration a été constatée 3 mois après l'arrêt du dosage.

D'après ces données et le fait que des doses de sirolimus bien supérieures ont été administrées sans danger comme immunosuppresseur de manière systémique, la charge médicamenteuse totale de l'endoprothèse HT Supreme™ ne devrait pas entraîner d'effets indésirables à long terme, notamment de carcinogénicité. D'après la littérature publiée, ni le polymère de la couche de base ni le polymère de la couche supérieure n'ont présenté d'indication de génotoxicité, de carcinogénicité ni de reprotoxité. Leur historique d'utilisation clinique sans danger en tant que revêtements pour d'autres endoprothèses à élution médicamenteuse suggère qu'ils ne contribueront pas à des effets génotoxiques sur le long terme. Le polymère PBMA est un revêtement permanent et le polymère PLGA se décompose en acide lactique et en acide glycolique, deux composés naturels facilement métabolisés en dioxyde de carbone et en eau par les voies métaboliques normales.

6.6 Grossesse

Grossesse « catégorie C » : Aucune étude adéquate ou

suffisamment contrôlée du sirolimus ou des endoprothèses HT Supreme™ n'a été réalisée chez la femme enceinte. Des études sur des lapins ont fait ressortir l'absence d'effet du sirolimus sur le développement à un dosage toxique pour la mère de 0,05 mg/kg/jour (environ 3 fois la dose fournie par une endoprothèse recouverte de 285µg de sirolimus ajustée à la surface corporelle). Une contraception efficace doit être initiée avant la mise en place d'une endoprothèse HT Supreme™ et poursuivie pendant un an après la mise en place. L'endoprothèse HT Supreme™ doit être utilisée pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels.

6.7 Allaitement

On ignore si le sirolimus passe dans le lait maternel humain. En outre, la pharmacocinétique et les profils de sécurité du sirolimus n'ont pas été déterminés chez le nourrisson. Par conséquent, les mères doivent être informées des possibles réactions néfastes graves au sirolimus chez le nourrisson allaité. Avant toute pose d'une endoprothèse HT Supreme™, des décisions doivent être prises concernant l'arrêt de l'allaitement ou la réalisation d'une autre procédure d'intervention coronaire percutanée.

7. APERÇU DES ÉTUDES CLINIQUES

Actuellement, un essai a été terminé et trois essais prospectifs randomisés utilisant l'endoprothèse HT Supreme™ de 2e génération sont en cours. L'étude PIONEER I en Europe est complète (170 sujets) et des données de suivi sur 3 ans étaient disponibles. Les études PIONEER II, PIONEER II-OCT et PIONEER III sont en cours dans le monde entier.

7.1 Étude PIONEER I

L'étude PIONEER I est le premier essai prospectif, multicentrique, randomisé effectué sur l'homme en Europe, pour comparer l'innocuité et l'efficacité de l'endoprothèse HT Supreme™ à élution médicamenteuse avec un polymère biodégradable par rapport à une endoprothèse avec un polymère durable et élution de zotarolimus chez les patients souffrant de lésions de novo des artères coronaires. L'essai clinique de l'étude PIONEER I, randomisé 1:1, en simple aveugle, est actuellement menée dans 14 centres de cardiologie interventionnelle aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et au Portugal. Le suivi clinique a eu lieu à 1, 9, 24 et 36 mois après la pose de l'endoprothèse. L'évaluation par angiographie (QCA) de tous les sujets a été effectuée au départ (avant et après la procédure) et lors de la visite de suivi des 9 mois. Les sujets (« n » = 170) souffrant d'une angine stable ou instable ou d'une ischémie silencieuse ont été recrutés avec un maximum de deux lésions de novo des artères coronaires situées dans deux vaisseaux épicaudiques différents. Le critère de jugement principal de cette étude est la perte de lumière tardive (LLL) intra-endoprothèse à 9 mois après la pose de l'endoprothèse, comme l'a évalué le QCA hors ligne.

L'étude est à présent jugée comme terminée pour ce qui est des critères de jugement principaux et des 3 années de suivi.

7.2 Étude PIONEER II

L'étude PIONEER II est un essai clinique prospectif, multicentrique actuellement menée en Chine afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'endoprothèse HT Supreme™ à élution médicamenteuse avec un polymère biodégradable chez les patients souffrant de lésions de novo des artères coronaires. L'étude est composée de 2 bras : le premier bras est un essai contrôlé randomisé, comparant l'endoprothèse à élution médicamenteuse HT Supreme™ au BuMA de première génération comme témoin.

Le critère de jugement principal est une perte de lumière tardive évalué par un QCA à 9 mois. Le deuxième bras est conçu pour générer des critères objectifs de performance (COP) avec un critère de jugement principal d'échec de la lésion cible à 1 an. Tous les sujets recrutés bénéficieront d'un suivi clinique jusqu'à 5 ans. Actuellement, le recrutement des patients pour l'étude PIONEER II est terminé pour les bras ECR et COP en 2018, et le suivi angiographique avec QCA à 9 mois et le suivi à 1 an sont en cours. Aucune donnée n'est disponible à l'heure actuelle.

7.3 Étude PIONEER II OCT

L'étude PIONEER II OCT est une étude prospective, multicentrique, randomisée, comparant l'endoprothèse HT Supreme à l'endoprothèse Xience, sur l'étendue de la formation de néointima à 1 et 2 mois utilisant l'imagerie de tomographie par cohérence optique (TCO) après la pose d'une endoprothèse chez les patients présentant une coronaropathie à risque d'hémorragie élevée.

Cette étude visait à fournir les données d'imagerie TCO de l'endoprothèse HT Supreme comparée à la famille Xience d'endoprothèses recouvertes de polymère durable, afin de fournir des preuves de la capacité de guérison rapide de l'endoprothèse HT Supreme avec la technique d'imagerie TCO. Le critère de jugement

principal était le taux de couverture de la structure de l'endoprothèse à 1 ou 2 mois.

Au total, 82 patients ont été recrutés pour l'étude PIONEER II OCT dans 8 sites en Chine. En tout, 75 patients étaient disponibles pour le suivi par TCO : 16 patients (avec 18 lésions) ont été randomisés pour recevoir un traitement avec l'endoprothèse HT Supreme et 15 patients (avec 17 lésions) ont été randomisés pour recevoir un traitement avec l'endoprothèse Xience en cohorte 1 avec une analyse par TCO à 1 mois ; 21 patients (avec 21 lésions) ont été randomisés pour recevoir un traitement avec l'endoprothèse HT Supreme et 23 patients (avec 28 lésions) ont été randomisés pour recevoir un traitement avec l'endoprothèse Xience en cohorte 2 avec une analyse par TCO à 2 mois.

Les résultats du suivi TCO à un mois (Cohorte 1) démontrent que le pourcentage de couverture de la structure de l'endoprothèse était sensiblement plus élevé dans le groupe HT Supreme que dans le groupe Xience (83,8 % vs. 73,0 %, P_{Superiority} = 0,037), tandis que la zone néointimale moyenne était supérieure dans le groupe HT Supreme comparé au groupe Xience (0,63 mm² vs. 0,36 mm², P=0,008).

Les résultats du suivi TCO à deux mois (Cohorte 2) démontrent que le pourcentage de couverture de la structure de l'endoprothèse était plus élevé dans le groupe d'endoprothèses HT Supreme que dans le groupe Xience (80,3 % vs. 73,3 %, P_{noninferiority} = 0,006), tandis que la zone néointimale moyenne était supérieure dans le groupe HT Supreme comparé au groupe Xience (0,63 mm² vs. 0,49 mm², P=0,16).

7.4 Étude PIONEER III

L'étude PIONEER III est un essai clinique prospectif multicentrique menée actuellement aux États-Unis, au Canada, au Japon et en Europe. L'étude PIONEER III doit évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'endoprothèse HT Supreme chez les patients souffrant de lésions de novo des artères coronaires comparé aux endoprothèses de la famille Xience/Promus. L'objectif principal sera un essai de non infériorité comparant l'endoprothèse à élution médicamenteuse HT Supreme à l'endoprothèse à élution d'évérolimus recouverte de polymère durable (DP EES) pour le critère principal d'innocuité et d'efficacité d'échec de la lésion cible à 12 mois. Au total, 1632 patients (randomisation à 2:1 HT Supreme vs. le groupe témoin) seront recrutés dans un maximum de 100 sites de par le monde.

Actuellement, le recrutement des patients pour l'étude PIONEER III est terminé en 2019, et le suivi à 1 an sont en cours.

L'étude est toujours en phase de recrutement. Aucune donnée n'est disponible à l'heure actuelle.

8. EFFETS INDÉSIRABLES/COMPLICATIONS ÉVENTUELS

Les effets indésirables ou complications potentiels (répertoriés par ordre alphabétique) pouvant être associés à l'utilisation de dispositifs d'endoprothèse coronaire, échographie endovasculaire (IVUS) ou ICP (intervention coronaire percutanée) comprennent, entre autres :

• Réaction allergique (au produit de contraste, au traitement antiplaquettaire, au matériel du système d'endoprothèse, au médicament ou au revêtement polymère) ;

- Arythmies ;
- Anévrisme ;
- Spasme coronarien ;
- Décès ;
- Dissection ;
- Échec de la mise en place de l'endoprothèse ;
- Hémorragie nécessitant une transfusion ;
- Hypertension/hypertension ;
- Pose d'endoprothèse incomplète ;
- Infection et douleur au niveau de l'abord vasculaire ;
- Embolisation d'endoprothèse.

L'apparition des complications répertoriées ci-dessus peuvent aboutir à un nouveau cathétérisme et/ou à une intervention coronaire percutanée, un infarctus du myocarde, un pontage en urgence, ou la mort. Les effets indésirables/complications supplémentaires suivants (par ordre alphabétique) peuvent être associés, entre autres, à l'utilisation de sirolimus :

- Tests de fonction hépatique anormaux ;
- Anémie ;
- Diarrhée ;
- Hypercholestérolémie ;
- Hypersensibilité, notamment des réactions de type anaphylactique

/ anaphylactoïde ;

- Hypertriglycéridémie ;
- Infections ;
- Leucopénie ;
- Insuffisance rénale ;
- Pseudo-anévrisme ;
- Thrombopénie.

Les effets indésirables/complications du polymère de l'endoprothèse HT Supreme™ ne sont pas différents de ceux d'autres revêtements d'endoprothèse et peuvent comprendre, entre autres, ce qui suit (par ordre alphabétique) :

- Réaction allergique
- Inflammation focale à l'endroit de la pose de l'endoprothèse
- Resténose de l'artère contenant l'endoprothèse
- Des effets indésirables ou des complications imprévus à l'heure actuelle peuvent exister.

9. INDIVIDUALISATION DU TRAITEMENT

Voir également la Section 5 (Précautions). Les risques et les avantages doivent être soigneusement pris en considération pour chaque patient avant d'utiliser un système d'endoprothèse HT Supreme™. Les facteurs d'évaluation qui permettent la sélection des patients doivent tenir compte du risque d'anticoagulation prolongée. De manière générale, la pose d'une endoprothèse doit être évitée chez les patients présentant un risque d'hémorragie élevée (par ex. les patients souffrant d'une gastrite active récente ou d'un ulcère gastro-duodénal). Des médicaments antiplaquettaires doivent être utilisés en association avec l'endoprothèse HT Supreme™. Les médecins doivent adhérer aux Directives ACC/AHA/SCAI actuelles telles qu'elles sont décrites à la Section 5.2 (Traitement antiplaquettaire avant et après la procédure). Il faut tenir compte des besoins particuliers de chaque patient pour établir le traitement antiplaquettaire/anticoagulant spécifique à utiliser pour leurs patients en pratique générale.

Chaque endoprothèse HT Supreme™ doit être de taille appropriée pour convenir à l'anatomie coronaire particulière du patient. Le choix de la bonne taille du dispositif (diamètre et longueur) est de la responsabilité du médecin.

Les risques et les avantages décrits précédemment doivent être soigneusement pris en considération pour chaque patient avant d'utiliser un système d'endoprothèse HT Supreme™. Les comorbidités augmentant le risque de résultats médiocres dans l'ICP ou augmentant les risques d'orientation en urgence pour un pontage doivent être examinées.

10. CONSEILS AUX PATIENTS ET INFORMATIONS DES PATIENTS

Les médecins doivent envisager les éléments suivants pour conseiller leurs patients sur ce produit :

- Discuter des risques associés à la mise en place d'une endoprothèse.
- Discuter des risques associés à une endoprothèse à élution de sirolimus.
- Discuter des risques d'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire.
- Discuter des risques de thrombose tardive d'endoprothèse avec utilisation d'une endoprothèse à élution médicamenteuse chez les patients à risque plus élevés.
- Discuter des risques/avantages pour ce patient en particulier.
- Discuter de l'altération du style de vie actuel immédiatement après la procédure et sur le long terme.

La documentation suivante est à la disposition des patients pour ce produit :

- Un Guide d'information du patient, comportant des informations sur la coronaropathie, la procédure de pose et le système d'endoprothèse HT Supreme™ (fourni au médecin)
- Une Carte pour la pose d'une endoprothèse comportant des informations sur le patient ainsi que sur la pose de l'endoprothèse (fournie avec le pack)

11. PRÉSENTATION/EMBALLAGE

- Stérile : Ce dispositif est stérilisé par irradiation par faisceau E. Apyrogène. Il est destiné à un usage unique exclusivement. Ne pas restériliser. Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- Contenu : Un (1) système d'endoprothèse HT Supreme™ et une (1) carte pour la pose d'une endoprothèse.

- Stockage : Stocker dans le récipient d'origine dans un endroit sec, sombre et frais. Stocker entre 10 °C et 30 °C.
- Élimination : Après utilisation, ce produit et son emballage doivent être éliminés conformément aux politiques et procédures standard requises par l'hôpital, l'administration et/ou le gouvernement local.

12 INSTRUCTIONS POUR L'OPÉRATEUR

Préparer le cathéter-guide et le guide selon les instructions du fabricant. Le système d'endoprothèse HT Supreme™ est compatible avec des guides de 0,36 mm (0,014inch). Consulter l'étiquette du produit ou la Section 12.2 (Matériels requis) pour la compatibilité du cathéter-guide spécifique.

12.1 Inspection avant utilisation

- Inspecter soigneusement l'emballage stérile avant de l'ouvrir et vérifier que la barrière stérile n'est pas endommagée. Ne pas utiliser si l'intégrité de l'emballage stérile a été compromise.
- Ouvrir la pochette en aluminium et retirer la pochette intérieure. Remarque : La surface externe de la pochette en aluminium n'est PAS stérile. Seul le contenu de la pochette en aluminium doit être considéré comme étant stérile.
- Avant d'utiliser le système d'endoprothèse HT Supreme™, retirer le système de son emballage avec précaution et s'assurer de l'absence de courbures, de pliures ou d'autres défauts. Vérifier que l'endoprothèse ne dépasse pas des marqueurs radio-opaques du ballonnet. Ne pas utiliser si l'on constate un défaut. Cependant, ne pas manipuler ni toucher l'endoprothèse avec les doigts, car cela risquerait de la contaminer, d'endommager son revêtement ou de la déplacer du ballonnet de mise en place.

Remarque : Si, à tout moment au cours de l'utilisation du système d'endoprothèse HT Supreme™, le corps proximal en acier inoxydable est courbé ou plié, ne pas poursuivre l'utilisation du cathéter.

12.2 Matériel requis

- Cathéter-guide d'un diamètre interne minimum de 1,42 mm (5 Fr/0,056inch)
- Seringue de 10 - 20 cc
- Sérum physiologique hépariné
- Guide d'un diamètre externe maximum de 0,36 mm (0,014inch)
- Valve hémostatique rotative d'un diamètre interne minimum adapté de (0,096inch [2,44 mm])
- Produit de contraste dilué à 1:1 avec du sérum physiologique hépariné (HepNS)
- Dispositif de gonflage
- Torquer
- Robinet à trois voies
- Cathéter de pré-dilatation
- Introducteur de guide
- Désilet artériel approprié
- Médicaments anticoagulants et antiplaquettaires appropriés

12.3 Préparation

12.3.1 Retrait de l'emballage

Remarque : La surface externe de la pochette en aluminium n'est PAS stérile. Seul le contenu de la pochette en aluminium doit être considéré comme étant stérile.

1. Retirer avec précaution le système de mise en place de sa tubulure de protection en vue de le préparer. Ne pas plier et ne pas tordre l'hypotube pendant le retrait.
2. Retirer le mandrin du produit et la gaine de protection de l'endoprothèse en saisissant le cathéter juste en amont de l'endoprothèse (au niveau du site de fixation proximal du ballonnet) et, de l'autre main, saisir le dispositif de protection de l'endoprothèse et le retirer délicatement en direction distale. Si une résistance inhabituelle est ressentie au cours du retrait du mandrin du produit et de la gaine de l'endoprothèse, ne pas utiliser ce produit et le remplacer. Observer la procédure de retour des produits pour un dispositif non utilisé.

12.3.2 Purge de la lumière du guide

Purger la lumière du guide avec du sérum physiologique hépariné jusqu'à ce que du liquide s'écoule de l'encoche de sortie du guide.

Remarque : Éviter de manipuler l'endoprothèse pendant la purge de la lumière du guide pour ne pas modifier la position de l'endoprothèse sur le ballonnet.

12.3.3 Préparation du système de mise en place

1. Préparer un dispositif de gonflage/une seringue avec du produit de contraste dilué.
2. Fixer un dispositif de gonflage/une seringue au robinet ; fixer ensuite l'ensemble à l'orifice de gonflage du produit. Ne pas tordre l'hypotube du produit lors du raccordement au dispositif de gonflage/à la seringue.
3. Avec l'extrémité tournée vers le bas, orienter le système de mise en place à la verticale.
4. Ouvrir le robinet afin de permettre le passage du produit dans le système de mise en place ; appliquer une pression négative pendant 30 secondes ; relâcher en position neutre pour effectuer le remplissage avec le produit de contraste.
5. Fermer le robinet afin d'interrompre le passage du produit dans le système de mise en place ; purger tout l'air du dispositif de gonflage/de la seringue.
6. Répéter les étapes 3 à 5 jusqu'à ce que tout l'air soit évacué. En cas de bulles d'air persistantes, ne pas utiliser le produit.
7. Si une seringue a été utilisée, fixer un dispositif de gonflage préparé au robinet.
8. Ouvrir le robinet afin de permettre le passage du produit dans le système de mise en place.
9. Le laisser en position neutre.

Remarque : Lors de l'introduction du système de mise en place dans le vaisseau, ne pas produire de pression négative sur ce système. Cela pourrait déplacer l'endoprothèse du ballonnet.

Remarque : Si la présence d'air est constatée dans le corps, répéter les étapes 3 à 5 de la Section 12.3.3 (Préparation du système de mise en place), afin d'éviter une expansion inégale de l'endoprothèse.

12.3.4 Procédure d'utilisation

1. Préparer le site d'accès vasculaire conformément à la pratique standard.
2. Prédilater la lésion avec un cathéter d'angioplastie transluminale percutanée d'une longueur et d'un diamètre adaptés au vaisseau/à la lésion à traiter. Limiter la longueur du segment prédiaté afin d'éviter de créer une lésion vasculaire en dehors des limites de l'endoprothèse HT Supreme™.
- Remarque :** Le diamètre de l'endoprothèse figurant sur l'étiquette se rapporte au diamètre interne de l'endoprothèse déployée.
3. Maintenir une pression neutre sur le dispositif de gonflage fixé au système de mise en place. Ouvrir la valve hémostatique rotative autant que possible.
4. Monter le système de mise en place par sa partie distale sur la partie proximale du guide tout en maintenant celui-ci au travers de la lésion cible.
5. Faire progresser avec précaution le système de mise en place dans le cathéter-guide et sur le guide vers la lésion cible. Lors de l'utilisation d'un système à échange rapide (RX), veiller à ce que l'hypotube reste droit. S'assurer de la stabilité du cathéter-guide avant de faire progresser le système d'endoprothèse dans l'artère coronaire.

Remarque : Ne pas forcer le passage si une résistance inhabituelle est ressentie avant que l'endoprothèse ne soit sortie du cathéter-guide. Une résistance peut indiquer un problème et l'utilisation d'une force excessive peut se traduire par un endommagement ou un déplacement de l'endoprothèse. Maintenir le positionnement du guide au travers de la lésion et retirer le système de mise en place et le cathéter-guide d'un seul tenant.

6. Faire progresser le système de mise en place sur le guide vers la lésion cible sous visualisation radioscopique directe. Utiliser les marqueurs radio-opaques pour positionner l'endoprothèse sur la lésion. Confirmer la position de l'endoprothèse en effectuant une angiographie. Si le positionnement de l'endoprothèse n'est pas optimal, celle-ci doit être repositionnée ou retirée avec précaution (voir la Section 5.13.3 (Retrait du système d'endoprothèse)). Les marqueurs du ballonnet indiquent à la fois les bords de l'endoprothèse et les épaulements du ballonnet. Le déploiement de l'endoprothèse ne doit pas être entrepris si celle-ci n'est pas correctement positionnée dans la lésion cible.

Remarque : En cas de résistance ressentie à tout moment au cours de l'accès à la lésion ou du retrait du système de mise en place après la pose de l'endoprothèse, retirer l'intégralité du système d'un seul tenant. Voir la Section 5.13.3 (Retrait du système d'endoprothèse) pour les instructions spécifiques au retrait du système de mise en place.

7. Serrer la valve hémostatique rotative. L'endoprothèse peut désormais être déployée.

12.4 Procédure de déploiement

ATTENTION : Consulter le Tableau 13.1 Pression de gonflage conforme de l'endoprothèse HT Supreme™ vs. diamètre interne de l'endoprothèse.

- Avant le déploiement, vérifier la position correcte de l'endoprothèse par rapport à la lésion cible au moyen des marqueurs radio-opaques du ballonnet.
- Déployer lentement l'endoprothèse en mettant le système de mise en place sous pression par paliers de 2 atm, toutes les 5 secondes, jusqu'à ce que l'endoprothèse soit entièrement déployée. La pratique acceptée vise généralement une pression de déploiement initiale qui permettrait d'atteindre un diamètre interne de l'endoprothèse d'environ 1,1 fois le diamètre du vaisseau de référence. (Voir le Tableau 13.1). Maintenir la pression pendant 30 secondes. Si nécessaire, le système de mise en place peut être pressurisé de nouveau, ou davantage, afin d'assurer l'apposition complète de l'endoprothèse contre la paroi de l'artère. Ne pas dépasser la pression de rupture (RBP) de 18 atm pour les diamètres de 2,25 mm à 3,50 mm et de 16 atm pour le diamètre de 4,0 mm figurant sur l'étiquette.
- Recouvrir entièrement la lésion et la zone traitée par ballonnet (y compris les dissections) avec l'endoprothèse HT Supreme™, de manière à permettre une couverture adéquate par l'endoprothèse des tissus sains en amont et en aval de la lésion.
- Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage pendant 30 secondes. Vérifier si le ballonnet est entièrement dégonflé avant d'essayer de déplacer le système de mise en place. Si une résistance inhabituelle est ressentie au cours du retrait du système de mise en place de l'endoprothèse, surveiller avec attention la position du cathéter-guide.
- Vérifier la position ainsi que le déploiement de l'endoprothèse en utilisant des méthodes d'angiographie standard. Pour un résultat optimal, l'endoprothèse doit couvrir entièrement le segment artériel sténosé. Le déploiement de l'endoprothèse doit être visualisé sous radioscopie afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de l'endoprothèse déployée par rapport aux diamètres proximal et distal des artères coronaires. L'endoprothèse doit être en contact complet avec la paroi de l'artère pour assurer un déploiement optimal. Le contact avec la paroi de l'artère doit être vérifié en effectuant une angiographie ou une échographie endovasculaire (IVUS) systématique.
- Si la taille de l'endoprothèse déployée n'est toujours pas correcte par rapport au diamètre du vaisseau de référence, il est possible d'utiliser un ballonnet plus grand pour obtenir une expansion supplémentaire de l'endoprothèse. Si l'apparence de l'angiographie initiale est sous-optimale, il est possible de déployer davantage l'endoprothèse à l'aide d'un cathéter de dilatation à ballonnet non compliant, à pression plus élevée. Dans ce cas, le segment contenant l'endoprothèse doit être retraversé avec précaution avec un guide courbé afin d'éviter de perturber la géométrie de l'endoprothèse. L'endoprothèse déployée ne doit pas être laissée sous-dilatée.

- Dans le cas où plusieurs endoprothèses HT Supreme™ seraient nécessaires pour couvrir la lésion et la zone traitée par ballonnet, celles-ci doivent se chevaucher correctement pour éviter de potentielles resténoses dans les espaces non couverts. Pour s'assurer qu'il n'y a pas d'espaces entre les endoprothèses, les bandes des marqueurs du ballonnet de la deuxième endoprothèse HT Supreme™ doivent être placées à l'intérieur de l'endoprothèse déployée avant de procéder au déploiement.
- Revérifier la position de l'endoprothèse et les résultats de l'angiographie. Répéter les gonflages jusqu'à ce que l'endoprothèse ait été déployée de manière optimale.

12.5 Procédure de retrait

- Dégonfler le ballonnet en appliquant une pression négative sur le dispositif de gonflage pendant 30 secondes. Vérifier si le ballonnet est entièrement dégonflé avant d'essayer de déplacer le système de mise en place. Si une résistance inhabituelle est ressentie au cours du retrait du système de mise en place de l'endoprothèse, surveiller avec attention la position du cathéter-guide.
- Ouvrir la valve hémodynamique rotative au maximum.
- Tout en maintenant la position du guide et la pression négative du dispositif de gonflage, retirer le système de mise en place.

Remarque : En cas de résistance ressentie à tout moment au cours de l'accès à la lésion ou du retrait du système de mise en place après la pose de l'endoprothèse, l'intégralité du système doit être retirée d'un seul tenant. Voir la Section 5.13.3 (Retrait du système d'endoprothèse) pour les instructions spécifiques au retrait du système de mise en place.

- Serrer la valve hémodynamique rotative.

- Effectuer une nouvelle angiographie pour évaluer la zone contenant l'endoprothèse. Si une post-dilatation est nécessaire, vérifier que le diamètre final de l'endoprothèse correspond à celui du vaisseau de référence. S'assurer que l'endoprothèse n'est pas sous-dilatée.

12.6 Post-Dilatation après déploiement des endoprothèses

Tous les moyens doivent être mis en œuvre pour s'assurer que l'endoprothèse n'est pas sous-dilatée. Si la taille de l'endoprothèse déployée n'est toujours pas adéquate par rapport au diamètre du vaisseau, ou s'il n'a pas été possible d'obtenir une apposition complète contre la paroi du vaisseau, un ballonnet plus grand peut être utilisé pour déployer davantage l'endoprothèse. Ceci peut être effectué en utilisant un cathéter à ballonnet non compliant et à pression plus élevée. Dans ce cas, le segment contenant l'endoprothèse doit être retraversé avec précaution avec un guide courbé afin d'éviter de déplacer l'endoprothèse. Le ballonnet doit être centré à l'intérieur de l'endoprothèse et ne doit pas sortir de la région contenant l'endoprothèse.

ATTENTION : Ne pas dilater l'endoprothèse au-delà du diamètre interne maximum de l'endoprothèse suivant.

Diamètre nominal de l'endoprothèse (mm)	Diamètre interne maximum de l'endoprothèse (mm)
2,25 à 3,00	3,34 mm
3,25 à 4,00	4,14 mm

13. INFORMATIONS SUR LA COMPLIANCE IN VITRO

Tableau 13.1: Pression de gonflage de l'endoprothèse HT Supreme™ vs. diamètre interne de l'endoprothèse

Pression de gonflage atm	kPa	Diamètre interne de l'endoprothèse (mm)							
		2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	4.00	
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59	
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71	
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80	
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90	
12	1216	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00	
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04	
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06	
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10	
16**	1621	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14	
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91		
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98		

Remarque : Ces informations se basent sur un essai in vitro à 37 °C et ne prennent pas en compte la résistance de la lésion. Au moins 99,9 % des ballonnets (IC de 95 %) n'éclateront pas à cette pression ou à une pression inférieure. L'utilisation d'un dispositif de surveillance de la pression est recommandée pour éviter toute surpression. La taille du déploiement de l'endoprothèse doit être confirmée par radiographie.

* Pression nominale : 10 atm (1013 kPa)

** Pression de rupture nominale : 18 atm (1824 kPa) pour les diamètres d'endoprothèse allant jusqu'à 3,50 mm, 16 atm (1621 kPa) pour 4,00 mm. **À NE PAS DÉPASSER.**

14. DÉCLARATION DE PRÉCAUTION EN CAS DE RÉUTILISATION

Ne pas utiliser si l'enveloppe stérile est endommagée.

À usage exclusivement unique. Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser.

15. UTILISATION

Le dispositif peut être stocké 12 mois à compter de la date de stérilisation.

16. GARANTIE ET LIMITATIONS

Sino Medical Sciences Technology Inc. s'est engagée à fabriquer le système d'endoprothèse HT Supreme™. Sino Medical Sciences Technology Inc. garantit que les produits ne comportent aucun vice de fabrication ni aucun défaut au niveau des matériaux.

17. DÉCLARATION

Sino Medical Sciences Technology Inc. décline toute responsabilité en cas d'accident ou de dommage résultant de la réutilisation du produit, du mauvais choix de la taille de l'endoprothèse, d'un mauvais fonctionnement ou de toute autre erreur d'origine humaine (que ce soit directement ou indirectement).

1. DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

Il sistema stent coronarico rivestito di farmaco HT Supreme™ (sistema stent HT Supreme™) è un dispositivo/prodotto a combinazione di farmaci composto da uno stent coronarico in lega di cromo e cobalto (CoCr) con palloncino espandibile rivestito di farmaco e un sistema di rilascio. Lo stent è rivestito con uno strato polimerico di base non erodibile e uno strato di polimeri superiori biodegradabile a eluizione di farmaco. Lo strato di polimeri biodegradabile a eluizione di farmaco è composto da una miscela di sirolimus e polimeri biodegradabili. Lo stent è rilasciato utilizzando un sistema di rilascio a palloncino espandibile a scambio rapido. Le caratteristiche principali del sistema stent HT Supreme™ sono disponibili nella Tabella 1.1.

Tabella 1.1: Descrizione dei componenti del prodotto sistema stent HT Supreme™

Parametri	Caratteristiche
Caratteristiche dello stent	
Lunghezze disponibili per lo stent (mm)	10, 15, 20, 25, 30, 35
Diametri disponibili per lo stent (mm)	2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 4,00
Materiale dello stent	Lega cromo cobalto L-605 (CoCr) per uso medicale
Strato polimerico di base	Uno strato non erodibile di poli n-butil metacrilato (PBMA) vincolato da legame covalente alla superficie dello stent.
Componenti del farmaco	Un rivestimento conforme di polimero biodegradabile caricato con 1,2 µg/mm ² di sirolimus con un contenuto nominale massimo di farmaco di 285 µg su uno stento largo 4,00 x 35 mm).
Caratteristiche del sistema di rilascio	
Lunghezza di lavoro (cm)	145
Design	<ul style="list-style-type: none"> Porta di accesso singola per lume di gonfiamento. Tacca di uscita del filo guida a 23,5 cm dalla punta. Progettato per fill guida ≤ 0,114" (0,36 mm). Due marcatori sull'asta del sistema di rilascio prossimale (a 87 cm e a 97 cm prossimali dalla punta distale) indicano la posizione relativa del sistema di rilascio rispetto all'estremità di un catetere guida per arteria brachiale o femorale.
Componenti del palloncino	Un palloncino semi-conforme con due marcatori radio opachi sull'asta del catetere per indicare il posizionamento del palloncino e la lunghezza dello stent espanso.
Pressione di gonfiamento del palloncino	<ul style="list-style-type: none"> Pressione di gonfiamento nominale: 10 atm (1013 kPa) per tutte le dimensioni Pressione nominale di scoppio (RBP): 18 atm (1824 kPa) per i diametri 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25 e 3,50 e 16 atm (1621 kPa) per il diametro 4,00
Diametro interno del catetere guida	5 F, ≥0.056" I.D. (1,42 mm)
Diametro esterno dell'asta del catetere (nominale)	<ul style="list-style-type: none"> Prossimale: 2,0 F (0,68 mm) Distale: 2,9 F (0,95 mm)
Profilo trasversale del sistema	<ul style="list-style-type: none"> Distale: 3,6 F (≤1,20 mm) per i diametri 2,25, 2,50, 2,75, 3,00 mm 3,9 F (≤1,30 mm) per il diametro 3,25, 3,50, 4,00 mm Prossimale: 2,9 F (≤0,95 mm) per tutte le dimensioni

1.1 Descrizione dei componenti del dispositivo

Lo stent HT Supreme™ è composto da una lega di cobalto cromo L605 (CoCr) ed è disponibile in diverse combinazioni di diametro e lunghezza come descritto nella Tabella 1.1. Lo stent è rivestito con uno strato sottile di polimero non erodibile, poli n-butil metacrilato (PBMA), vincolato da legame covalente alla superficie dello stent. Lo strato superiore è composto da sirolimus integrato in acido polilattico co-glicolico (PLGA) che è biodegradabile. Lo stent HT Supreme™ viene rilasciato utilizzando un sistema di rilascio a palloncino espandibile a scambio rapido con lunghezza di lavoro di 145 cm, compatibile con fili guida ≤ 0,114" e diametri interni del

catetere guida ≥ 5 F (0,056"). I marcatori radio opachi sull'asta del catetere indicano la lunghezza di lavoro del palloncino.

1.2 Descrizione dei componenti di farmaco e polimero

Lo stent HT Supreme™ è rivestito con farmaco, sirolimus (ingrediente attivo), miscelato in un polimero biodegradabile (ingrediente inattivo). Uno strato polimerico di base (ingrediente inattivo) è progettato per assicurare l'adesione dello strato superiore di farmaco/polimerico biodegradabile sullo stent.

1.2.1 Sirolimus (ingrediente attivo)

L'ingrediente farmaceutico attivo nello stent HT Supreme™ è il sirolimus, noto anche come rapamicina. Sirolimus è un lattone macrociclico prodotto dallo *Streptomyces hygroscopicus*. Il nome chimico del sirolimus è (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-esadecaidro-9, 27-didrossido-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-idrossido-3-metossicicloossile]-1-metilile]-10,21-dimetossile-6,8,12,14,20,26-esametile-23,27-epossi-3H-pirindio [2, 1-c] [1, 4] Oxaazacicloentriacontina-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H)-pentone. La sua formula molecolare è C₅₁H₇₉NO₁₃ mentre il suo peso molecolare è 914,2 (g/mol). La struttura chimica è mostrata nella Figura 1.1.

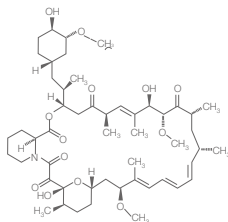


Figura 1.1 Struttura chimica del sirolimus

1.2.2 Strato polimerico di base e polimero biodegradabile (Ingredienti inattivi)

Lo stent HT Supreme™ contiene ingredienti inattivi tra cui poli butil metacrilato non erodibile (PBMA), uno strato polimerico di base, e poli biodegradabile (DL-lattico-co-glicolico) (PLGA), il livello matrice del farmaco che contiene il sirolimus. PBMA è un omopolimero a elettro innesto sulla superficie dello stent. Il copolimero matrice del farmaco PLGA è miscelato con sirolimus e applicato allo stent rivestito di PBMA. PLGA è un polimero poliesterio alifatico lineare biodegradabile. Le strutture chimiche sono mostrate nella Figura 1.2.

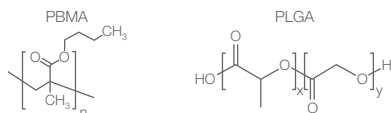


Figura 1.2: Strutture chimiche dei rivestimenti in polimero

1.2.3 Matrice prodotto e contenuto di sirolimus

Tabella 1.2 Matrice prodotto e contenuto di sirolimus del sistema stent HT Supreme™

Numero Catalogo	Componente HT Supreme™			Catetere di rilascio
	Diametro stent espanso (mm)	Lunghezza stent (mm)	Contenuto nominale di sirolimus (µg)	
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 × 10
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 × 15
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 × 20
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 × 25
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 × 30
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 × 35
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 × 10
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 × 15
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 × 20
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 × 25
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 × 30
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 × 35
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 × 10
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 × 15
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 × 20

Numero Catalogo	Componente HT Supreme™			Catetere di rilascio
	Diametro stent espanso (mm)	Lunghezza stent (mm)	Contenuto nominale di sirolimus (µg)	
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 × 25
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 × 30
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 × 35
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 × 10
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 × 15
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 × 20
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 × 25
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 × 30
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 × 35
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 × 10
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 × 15
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 × 20
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 × 25
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 × 30
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 × 35
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 × 10
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 × 15
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 × 20
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 × 25
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 × 30
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 × 35
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 × 10
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 × 15
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 × 20
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 × 25
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 × 30
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 × 35

2. USO INTESO/INDICAZIONI PER L'USO

Il sistema stent coronarico rivestito di farmaco HT Supreme™ è indicato per il miglioramento del diametro luminale coronarico in pazienti con malattia cardiaca sintomatica dovuta a lesioni dell'arteria coronaria nativa de novo (lunghezza ≤ 35 mm) con diametri del vaso di riferimento da 2,25 mm a 4,00 mm.

3. CONTROINDICAZIONI

Il sistema stent HT Supreme™ è controindicato nei seguenti casi:

- Pazienti per cui sia controindicata una terapia antiplastrinica e/o anticoagulante.
- Pazienti con lesioni che impediscono il completo gonfiamento di un palloncino angioplastico e/o l'inserimento corretto dello stent o del sistema di rilascio dello stent.
- Pazienti con ipersensibilità nota o controindicazioni al sirolimus o composti strutturalmente correlati, cobalto, cromo, nichel, tungsteno, polimeri acrilici, polimeri PLGA o mezzo di contrasto.

4. AVVERTENZE

- La confezione interna non deve essere aperta o danneggiata prima dell'uso per mantenere la sterilità. L'uso di dispositivi non sterili comporta rischi potenziali per i pazienti o infezioni agli utenti. La contaminazione del dispositivo può causare lesioni, patologie o il decesso del paziente.
- È necessario selezionare pazienti in modo accurato perché l'uso di questo dispositivo è associato con alcune complicazioni, inclusi trombosi stent, complicazioni vascolari e/o emorragie. Consultare la Sezione 8 (Potenziali eventi avversi/Complicazioni) per un elenco completo.
- Questo prodotto richiede l'uso di una terapia anticoagulante e/o antiplastrinica. Questo prodotto non può essere usato in pazienti che non si considerano con il regime antiplastrinico raccomandato. Fare riferimento alla Sezione 5.2 (Regime antiplastrinico pre e post procedura) per informazioni importanti.

5. PRECAUZIONI

5.1 Precauzioni generali

- L'impianto dello stent deve essere eseguito solamente da medici adeguatamente formati.
- L'impianto dello stent deve essere eseguito solamente in strutture ospedaliere in grado di eseguire interventi di innesto di bypass dell'arteria coronarica di emergenza nel caso di potenziali lesioni o

complicazioni che mettono a rischio la vita.

- Nel caso di impianto di più stent, si consiglia di utilizzare stent con materiali con composizione simile. Il contatto tra lo stent e diversi materiali può provocare una potenziale corrosione e/o potenziali interazioni dei farmaci nel caso di uso con altri stent a eluizione di farmaco. Potenziali interazioni con i farmaci tra lo stent HT Supreme™ e altri stent a eluizione di farmaco non sono state analizzate e devono essere evitate.
 - L'ostruzione o stenosi successiva dello stent può richiedere la ripetizione della dilatazione del segmento di arteria che contiene lo stent. Le conseguenze a lungo termine della dilatazione ripetuta dello stent centralizzato sono al momento sconosciute.
 - Devono essere considerati i rischi e vantaggi legati all'uso in pazienti con una storia di grave reazione ad agenti di contrasto.
 - Non esporre il sistema di rilascio a solventi organici come alcool o detergenti poiché il rivestimento in farmaco potrebbe danneggiarsi o causare l'eluizione prematura del farmaco.
 - Prestare particolare attenzione al controllo della punta del catetere guida durante il rilascio dello stent, l'inserimento e il rilascio del palloncino. Prima di rilasciare il sistema di rilascio, confermare visivamente il completo sgonfiamento del palloncino utilizzando un fluoroscopio per evitare che il catetere guida si sposti all'interno del vaso e danneggi l'arteria.
 - La trombosi dello stent è un evento raro, quando si verifica di frequente causa infarto del miocardio o decesso. Le sperimentazioni cliniche degli stent a eluizione di farmaco valutate finora non hanno caratterizzato l'incidenza della trombosi dello stent in relazione al rischio di decesso cardiaco, infarto del miocardio o mortalità per qualsiasi causa.
 - Questo dispositivo deve essere utilizzato secondo le indicazioni per l'uso riportate in questo manuale. L'uso del dispositivo per il trattamento di pazienti e/o lesioni diverse dalle indicazioni riportate, può causare un elevato rischio di eventi avversi, incluse le trombosi dello stent, embolizzazione dello stent, infarto del miocardio o decesso.
 - Sirolimus è metabolizzato dalla famiglia di enzimi CYP 3A. Gli studi hanno mostrato che i farmaci come la ciclosporina che inibisce gli enzimi CYP 3A possono rimuovere lentamente il sirolimus. L'uso di altri composti limus (ad esempio, tacrolimus ecc) insieme allo stent a eluizione di sirolimus può incidere sull'associazione con gli enzimi metabolici e potenzialmente aumentare i livelli di sirolimus e ridurre la velocità di eliminazione.
 - L'uso di altri farmaci che incidono sull'associazione con il recettore FKBP12 (ad esempio, tacrolimus ecc) può potenzialmente ridurre l'efficacia del sirolimus.
- ## 5.2 Regime antiplastrinico pre e post procedura
- La durata ottimale della terapia antiplastrinica, nello specifico la terapia con inibitore P2Y₁₂, non è nota e può non eliminare il rischio di trombosi malgrado la terapia continua. In base alle recenti raccomandazioni offerte dal 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD), il trattamento continuo con una combinazione di aspirina (81mg) e inibitore P2Y₁₂ a seguito dell'impianto dello stent sembra ridurre la maggior parte degli eventi avversi cardiaci. In base alle prove cliniche che includono le sperimentazioni cliniche randomizzate, le misure di prevenzione secondarie e le opinioni di esperti, le linee guida consigliano che i pazienti con cardiopatia ischemica stabile siano sottoposti ad aspirina e P2Y₁₂ per almeno 6 mesi in assenza di controindicazioni; la sospensione dopo 3 mesi può essere valutata ragionevolmente in pazienti con elevato rischio di emorragie. I pazienti con sindrome coronarica acuta devono ricevere questo trattamento per almeno 12 mesi in assenza di controindicazioni; la sospensione dopo 6 mesi può essere valutata ragionevolmente in pazienti con elevato rischio di emorragie.
- Le linee guida 2016 ACC/AHA complete sono disponibili su: <http://www.onlineacc.org/content/68/10/1082>
- La conformità del paziente con le raccomandazioni antiplastriniche post-procedurali è molto importante, poiché la sospensione prematura potrebbe comportare un rischio maggiore di trombosi, infarto del miocardio o decesso. Durante la pianificazione della procedura di impianto dello stent, è necessario considerare con attenzione eventuali interventi anticipati o procedure odontoiatriche che possono richiedere la sospensione della terapia antiplastrinica, incluso se l'impianto dello stent e la relativa terapia antiplastrinica consigliata associata sia la scelta adatta. Di contro, se un intervento o procedura odontoiatrica richiede la sospensione della terapia antiplastrinica dopo l'impianto dello stent, i rischi e i vantaggi della procedura devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi associati con la prematura sospensione della terapia antiplastrinica. In generale, si consiglia di posporre l'intervento di un anno o, nel

caso in cui l'intervento non possa essere postposto, di considerare la terapia antiplastrinica durante il periodo perioperatorio per i pazienti ad alto rischio.

Nei casi in cui un'emorragia attiva significativa richieda la necessità di una sospensione precoce della terapia antiplastrinica, i pazienti devono essere attentamente monitorati per eventi cardiaci e, una volta stabilizzati, la loro terapia antiplastrinica deve essere riviata il più presto possibile a discrezione dei medici curanti.

5.3 Uso di più stent

Le lesioni devono essere trattate con non più di 1 stent (a meno che sia necessario un ulteriore stent in situazioni di emergenza). Nel caso di impianto di più stent, si consiglia di utilizzare stent con materiali con composizione simile. Il contatto tra stent di diversi materiali può causare una potenziale corrosione dovuta alla presenza di metalli diversi nel mezzo di conduzione. Potenziali interazioni dello stent HT Supreme™ con altri stent a eluizione di farmaco o stent rivestiti non sono state valutate e devono essere evitate laddove possibile.

5.4 Brachiterapia intervascolare

La sicurezza ed efficacia dell'uso del sistema stent HT Supreme™ per il trattamento di pazienti con lesioni target precedenti o pazienti con trattamento brachioterapico precedente di lesioni trattate precedentemente con stent non sono state valutate. Inoltre non sono stati valutati gli effetti del trattamento brachioterapico sulla sicurezza ed efficacia delle lesioni trattate precedentemente con il sistema stent HT Supreme™. Entrambi i trattamenti possono alterare la rimodellazione dell'arteria; le interazioni tra i due trattamenti non sono state definite.

5.5 Utilizzo insieme ad altre procedure

La sicurezza ed efficacia di utilizzo dei dispositivi per atrectomia meccanica (ad esempio cateteri per atrectomia direzionale e cateteri per atrectomia rotazionale), o cateteri per angioplastica laser insieme all'impianto di stent HT Supreme™ non sono state definite.

5.6 Utilizzo in popolazioni speciali

5.6.1 Gravidanza

Gravidanza "Categoria C": Consultare la Sezione 6.6 (Gravidanza) per ulteriori informazioni sui farmaci. Il sistema stent HT Supreme™ non è stato valutato in donne in stato di gravidanza. Inoltre non sono stati valutati gli effetti sullo sviluppo del feto. È necessario iniziare una contraccezione efficace prima dell'impianto dello stent HT Supreme™ e continuarla per un anno dopo l'impianto. Sebbene non ci siano controindicazioni, i rischi e gli effetti riproduttivi sono al momento sconosciuti.

5.6.2 Allattamento

Consultare la Sezione 6.7 (Allattamento) per ulteriori informazioni sui farmaci. Non sono stati valutati gli effetti del sistema stent HT Supreme™ sull'allattamento. È necessario decidere se sia opportuno sospendere l'allattamento o impiantare lo stent tenendo conto dell'importanza dell'intervento per la madre.

5.6.3 Etnia

Studi clinici sul sistema stent HT Supreme™ non hanno valutato in modo specifico potenziali differenze nella sicurezza ed efficacia legate all'etnia.

5.6.4 Uso pediatrico

Non è stata stabilita la sicurezza ed efficacia dello stent HT Supreme™ in pazienti pediatrici.

5.6.5 Uso geriatrico

Al momento i dati clinici non sono sufficienti a stabilire delle differenze sulla sicurezza ed efficacia dello stent HT Supreme™ tra i pazienti di età sotto i 65 anni e oltre i 65 anni.

5.7 Caratteristiche della lesione/vaso

Non è stata stabilita la sicurezza ed efficacia del sistema stent HT Supreme™ per pazienti con le seguenti caratteristiche di lesioni target o vasi o controindicazioni:

- Trombosi del vaso non risolte sull'area della lesione
- Diametro del vaso di riferimento dell'arteria coronarica < 2,25 mm o > 4,00 mm
- Lesioni con lunghezza superiore a 35mm
- Lesioni localizzate sugli innesti della vena safena, arteria coronarica principale sinistra non protetta, lesioni ostiali, occlusioni totali croniche e lesioni localizzate su una biforcazione
- Lesioni sottoposte a stent in precedenza
- Malattia diffusa o scarso flusso (TIMI <1) distale rispetto alle lesioni identificate

- Eccessiva tortuosità prossimale su o nella lesione
- Recente infarto del miocardio acuto (AMI) o evidenti trombosi del vaso target
- Calcificazione moderata o grave della lesione
- Malattia multi vaso
- Restenosi nello stent

5.8 Interazione dei farmaci

Consultare la Sezione 6 (Informazioni sui farmaci) per ulteriori informazioni sulle interazioni del farmaco sirolimus. Non sono state valutate possibili interazioni dei farmaci sulla sicurezza ed efficacia del sistema stent HT Supreme™. L'efficacia del sirolimus si basa sulla sua associazione con il recettore FKBP12 e la successiva interazione con mTOR (bersaglio della rapamicina meccanicistica). L'uso insieme con altri farmaci che associano questo recettore possono potenzialmente ridurre l'efficacia del sirolimus. È noto che diversi farmaci possono influire sul metabolismo del sirolimus, mentre altre interazioni dei farmaci possono essere dedotte da effetti metabolici noti. Sirolimus è noto per essere un substrato sia per il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) che per la glicoproteina P. È necessario prendere in considerazione l'effetto potenziale dell'interazione del farmaco quando si decide l'impianto di uno stent HT Supreme™ in un paziente che sta assumendo un farmaco che potrebbe interagire con il sirolimus attraverso una competizione sul metabolismo del sirolimus stesso o l'associazione del recettore, o quando si decide di iniziare una terapia con tale farmaco in un paziente a cui è stato impiantato uno stent HT Supreme™.

5.9 Potenziale immunosoppressione

Sirolimus, l'ingrediente attivo dello stent HT Supreme™, è un agente immunosoppressivo. Non è stata valutata in modo specifico la potenziale soppressione del sistema immunitario nei pazienti trattati con il sistema stent HT Supreme™. L'immunosoppressione sistemica è improbabile con l'impianto di un singolo stent a causa della poca quantità di sirolimus in un singolo stent. Se, tuttavia, i pazienti sono stati trattati con più stent HT Supreme™, potrebbe essere possibile un avvicinamento delle concentrazioni sistemiche di sirolimus ai livelli immunosoppressivi, in particolare in pazienti che presentano insufficienza epatica o che stanno assumendo farmaci che inibiscono CYP3A4 o glicoproteina P. Per questo motivo, sono necessari particolari attenzioni per pazienti che assumono altri agenti immunosoppressori o che sono a rischio di soppressione immunitaria.

5.10 Potenziale aumento lipidico

L'uso di sirolimus orale in pazienti sottoposti a trapianto di reni è stato associato con l'aumento di colesterolo sierico e trigliceridi che in alcuni casi ha richiesto il trattamento. L'effetto è stato osservato con la terapia orale prolungata a basso e alto dosaggio in modo correlato al dosaggio. Quando utilizzato seguendo le indicazioni per l'uso, le concentrazioni di sirolimus sistemico dallo stent HT Supreme™ previste devono essere inferiori alle concentrazioni che in genere sono ottenute nei pazienti trapiantati, non è però nota la grandezza e durata di qualsiasi effetto di queste concentrazioni sui lipidi.

5.11 Imaging a risonanza magnetica (RMN)

Nei test non clinici, lo stent HT Supreme™ ha dimostrato di essere MR Conditional per stent singoli fino a 35 mm di lunghezza o lunghezze di stent sovrapposti fino a 67 mm. Un paziente con questo dispositivo può essere scansionato in modo sicuro in un sistema RM che soddisfa le seguenti condizioni:

- Campo magnetico statico di 1.5 T e 3.0 T;
- Gradiente campo spaziale massimo 4,000 G/cm o meno;
- Sistema RM massimo segnalato, tasso di assorbimento medio dell'intero corpo (SAR) ≤ 2 W/kg (Modalità operativa normale) per un sistema RMN 1.5 T o 3.0 T.

Nelle condizioni di scansione di cui sopra, i risultati del test non clinico (incluso l'effetto del flusso ematico) indicano che lo stent HT Supreme™ deve produrre un aumento della temperatura massima inferiore a 5,0°C dopo 15 minuti di scansione continua. Nel test non clinico, l'artefatto dell'immagine causato dal dispositivo si estende per circa 6 mm dal sistema test HT Supreme™ quando rappresentato con una risonanza magnetica con sequenze di impulsi con gradiente eco e un sistema RMN a 3.0 T.

5.12 Manipolazione dello stent

- Lo stent HT Supreme™ è **esclusivamente monouso**. Non risterilizzare né riutilizzare il dispositivo. Il uso di dispositivi monouso comporta rischi potenziali per i pazienti o infezioni agli utenti. La contaminazione del dispositivo può causare lesioni, patologie o il decesso del paziente. Pulizia, disinfezione e sterilizzazione possono compromettere il materiale essenziale

e le caratteristiche di design provocando malfunzionamenti del dispositivo. SINCOMED non sarà responsabile per qualsiasi danno diretto, incidentale o conseguente derivante dal riuso e risterilizzazione.

- Verificare la "Data di scadenza" indicata sull'etichetta del prodotto.
- La superficie esterna della custodia in alluminio NON è sterile. Solamente i contenuti della custodia in alluminio possono essere considerati sterili.
- Non rimuovere lo stent dal sistema di rilascio. La rimozione può danneggiare lo stent; il rivestimento dello stent e/o causare l'embolizzazione dello stent. Questi componenti sono destinati a funzionare insieme come un unico sistema. Non usare lo stent con un sistema di rilascio diverso.
- Non usare il sistema di rilascio insieme con altri stent.
- Prestare particolare attenzione a non maneggiare o alterare lo stent sul palloncino in particolare durante la rimozione del sistema di rilascio dalla confezione, il posizionamento sul filo guida e l'avanzamento attraverso l'adattatore della valvola emostatica rotante e il perno del catetere guida poiché si potrebbe danneggiare lo stent, il sistema polimero e/o causare l'embolizzazione dello stent.
- Non manipolare, toccare o maneggiare lo stent con le dita, poiché si potrebbero causare danni al rivestimento, contaminazione o spostamento dello stent dal palloncino di rilascio.
- Usare solo il supporto di gonfiamento del palloncino adeguato. Non utilizzare aria o altri mezzi gassosi per il gonfiamento del palloncino onde evitare l'espansione non uniforme e difficoltà nell'inserimento dello stent. Consultare la Sezione 12.3.3 (Istruzioni dell'operatore; Preparazione del sistema di rilascio).

5.13 Posizionamento dello stent

5.13.1 Preparazione del sistema di rilascio dello stent

- Non preparare o pre-gonfiare il sistema di rilascio prima di inserire lo stent in modo diverso da quello descritto. Ciò può causare lo spostamento dello stent dal palloncino. Usare la tecnica di sgonfiamento del palloncino descritta nella Sezione 12.3.3 (Istruzioni dell'operatore; Preparazione del sistema di rilascio).
- Durante l'introduzione del sistema di rilascio nel vaso, non indurre pressione negativa sul sistema di rilascio. Ciò può causare lo spostamento dello stent dal palloncino.
- Usare i cateteri guida con una dimensione del lume adatta ad alloggiare il sistema di rilascio dello stent. Consultare la Sezione 1.1 (Descrizione dei componenti del dispositivo).

5.13.2 Impianto dello stent

- Pre-dilatare il vaso target con un palloncino angioplastico della dimensione adeguata. In caso contrario potrebbe essere difficoltoso il posizionamento dello stent e causare complicazioni nella procedura.
- Non espandere lo stent se non è correttamente posizionato nel vaso. Consultare la Sezione 5.13.3 (Rimozione del sistema stent)
- L'impianto di uno stent può causare la dissezione del vaso e una chiusura acuta che richiede ulteriore intervento (CABG, ulteriore dilatazione, posizionamento o stent aggiuntivi, altro).
- Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia del trattamento di più di un vaso per arteria coronarica con gli stent HT Supreme™. In questi casi, si consiglia di posizionare lo stent prima nella lesione distale al fine di ridurre al minimo il rischio di spostamento dovuto al passaggio attraverso gli stent inseriti.
- Il posizionamento dello stent può compromettere la pervietà della ramificazione laterale.
- Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) indicata sull'etichetta del prodotto. Consultare la Sezione 13 (Informazioni sulla conformità in vitro) per le informazioni sulla conformità dello stent in funzione del diametro. Si consiglia l'utilizzo di un dispositivo di monitoraggio della pressione al fine di prevenire il raggiungimento di pressioni eccessive. Applicazione di una pressione più alta di quella indicata sull'etichetta del prodotto può causare la rottura del palloncino con possibili danni all'arteria e dissezione della stessa. Il diametro interno dello stent deve essere circa 1.1 volte il diametro di riferimento del vaso. La dimensione dell'espansione dello stent va confermata con una radiografia.
- Uno stent non espanso può essere ritirato nel catetere guida una sola volta. Uno stent non espanso non può essere introdotto nuovamente nell'arteria una volta ritirato nel catetere guida. Movimenti successivi avanti e indietro attraverso l'estremità distale del catetere guida non dovrebbero essere eseguiti poiché potrebbero danneggiare lo stent quando lo stent non disteso viene retratto all'interno del catetere.

- Se si avvertisse una resistenza in qualsiasi momento durante il rilascio del sistema stent, è necessario rimuovere il sistema di rilascio dello stent e il catetere guida come unità intera. Consultare la Sezione 5.13.3 (Rimozione del sistema stent)
- Sebbene il palloncino del sistema di rilascio dello stent sia in grado di espandersi lo stent senza rottura, una lacerazione del palloncino circonferenziale distale rispetto allo stent e prima dell'espansione completa dello stent, potrebbe far sì che il palloncino si leghi allo stent, richiedendo la rimozione chirurgica. In caso di rottura del palloncino, è necessario estrarlo e, se necessario, usare un nuovo catetere di dilatazione sul filo guida per completare l'espansione dello stent.
- Assicurarsi che l'area trattata con lo stent copra l'intera lesione/area di dissezione e che non siano presenti spazi tra gli stent.

5.13.3 Rimozione del sistema stent

In caso si avvertisse una resistenza durante l'accesso alla lesione o durante la rimozione del sistema di posizionamento dopo l'impianto dello stent, il sistema per il posizionamento dello stent e il catetere guida devono essere rimossi come unità singola eseguendo i passaggi seguenti con visualizzazione fluoroscopica diretta:

- Confermare il completo sgonfiamento del palloncino. Il tempo di sgonfiamento non è superiore a 20 secondi per tutte le dimensioni. In caso di resistenza insolita durante la rimozione del sistema di rilascio, prestare particolare attenzione alla posizione del catetere guida. In alcuni casi potrebbe essere necessario ritrarre leggermente il catetere guida per evitare movimenti inattesi del catetere guida, si deve eseguire una valutazione angiografica dell'albero coronarico per verificare che non ci siano danni alla vascolarizzazione coronarica.
- NON ritrarre il sistema di rilascio nel catetere guida.
- Posizionare il marcatore prossimale del palloncino vicino al distale sulla punta del catetere guida.
- Far avanzare il filo guida nell'anatomia coronarica il più distale dalla posizione possibile.
- Serrare la valvola emostatica rotante per assicurare il sistema di posizionamento al catetere guida, quindi rimuovere il catetere guida e il sistema di posizionamento come unità singola.

La mancata esecuzione di questi passaggi e/o l'applicazione di una forza eccessiva al sistema di posizionamento può provocare potenzialmente la perdita o danni allo stent e/o ai componenti del sistema di posizionamento e/o della vascolarizzazione. Se si rende necessario conservare la posizione del filo guida per ulteriori accessi all'arteria o alla lesione, lasciare il filo guida in posizione e rimuovere tutti gli altri componenti del sistema. I metodi per il recupero dello stent (ad esempio fili aggiuntivi, lacci e/o forcipe) possono essere causa di altri traumi alla vascolarizzazione delle arterie e/o al sito di accesso ai vasi. Le complicazioni possono comprendere, senza limitarsi a ciò, perdita di sangue, ematomi o pseudoaneurismi.

5.13.4 Post-procedura

- Prestare attenzione quando si attraversa uno stent appena espanso con catetere per ecografia intravascolare (IVUS), un filo guida coronarico, un catetere a palloncino o un sistema di rilascio, onde evitare di alterare il posizionamento, l'apposizione e/o la geometria dello stent.
- Dopo la procedura, somministrare una terapia antiplastrinica. Consultare la Sezione 5.2 (Regime per prevenire la trombosi plastrinica pre e post procedura). I pazienti a rischio per i quali si rendesse necessario sospendere anticipatamente la terapia per prevenire la trombosi plastrinica devono essere monitorati attentamente per rilevare eventi cardiaci. A discrezione del medico curante del paziente, la terapia per prevenire la trombosi plastrinica deve essere ricominciata il prima possibile.
- In certe condizioni, nella post-procedura, i pazienti possono essere sottoposti in modo sicuro a una diagnosi per Imaging a risonanza magnetica (RMN). Fare riferimento alla Sezione 5.11 (Imaging a risonanza magnetica (RMN)) nel caso sia necessaria una RMN di post-procedura.

6. INFORMAZIONI SUL FARMACO

6.1 Meccanismo di azione

Sirolimus è un farmaco anti-proliferativo che si associa alla proteina 12 di associazione FK506 (FKBP12). Il complesso dimérico rapamicina-FKBP12 inibisce mTOR (bersaglio della rapamicina meccanicistico). mTOR è una delle proteine chiave di regolazione che guidano il metabolismo delle cellule e la crescita delle cellule, in parte, regolando l'inibitore p27 chinasi dipendente da ciclina. La regolazione del p27 inibisce la progressione del ciclo delle cellule nella giunzione di G1 con la fase S. In questo modo, nella maggior parte delle cellule le concentrazioni terapeutiche del sirolimus interrompe la divisione delle cellule nella fase più tarda dello stadio

G1. Poiché questo precede l'avvio della mitosi, l'interruzione a G1 provoca un'inibizione citostatica e non citotossica della crescita delle cellule. Le proprietà anti-proliferative del sirolimus lo rendono un agente utile per ridurre il rischio di restenosi. In questa capacità, esso interferisce con la proliferazione dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce oltre che con la proliferazione delle cellule infiammatorie. Questi tre tipi di cellule sono ampiamente responsabili della iperplasia intimale derivante da una lesione vascolare secondaria dopo l'impianto dello stent.

6.2 Farmacocinetica

La farmacocinetica del sirolimus (PK) quando viene diluita dallo stent HT Supreme™ successivamente all'impianto è stata oggetto di valutazione negli animali. Nella Tabella 6.1 vengono presentati i risultati determinati nei modelli di suini della farmacocinetica del sirolimus con sangue intero. Il termine BQL riportato nella tabella sta ad indicare un valore al di sotto del limite quantificabile.

Tabella 6.1 Risultati farmacocinetici del sangue intero per HT Supreme™ (ng/ml)

0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	180 min
BLQ	1.35 ± 0.27	1.49 ± 0.23	1.39 ± 0.22	1.36 ± 0.23	1.39 ± 0.20
1 giorno	3 giorni	7 giorni	14 giorni		
0.156 ± 0.087	0.038 ± 0.059	<0.1	0.036 ± 0.056		
28 giorni	60 giorni	90 giorni	120 giorni	150 giorni	
0.094 ± 0.076	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	

Nota: I livelli di farmaco nel sangue sono stati determinati da una "n" di 6; BLQ < 0,1 ng/ml

I livelli di farmaco rinvenuti nel sangue intero dopo l'impianto dello stent hanno dimostrato un aumento rapido a 5 minuti, con la concentrazione che si mantiene allo stesso livello per almeno 180 minuti (1,35-1,39 ng/mL). A questo è seguita una diminuzione a 0,156 ng/mL a 1 giorno e a un livello inferiore alla possibilità di rilevamento (0,1 ng/mL) a 60 giorni. Nel complesso, c'è stata una diminuzione del 90% nella concentrazione di sirolimus nel sangue a 1 giorno rispetto alle prime tre ore dopo l'impianto dello stent. Durante questo studio sulla farmacocinetica, la concentrazione massima osservata nel sangue di sirolimus non aveva mai raggiunto il valore minimo terapeutico necessario di 3,0 ng/mL, per una somministrazione sistemica efficace per evitare il rigetto dell'organo nei pazienti. La scomparsa del sirolimus dalla circolazione a seguito dell'impianto dello stent deve limitare ulteriormente l'esposizione sistemica ed eventi avversi associati con la somministrazione sistemica a lungo termine a livelli terapeutici. Nonostante la limitata esposizione sistemica al sirolimus, la somministrazione consistente locale nelle arterie di sirolimus dallo stent è stata dimostrata negli studi pre-clinici.

6.3 Interazioni con i farmaci o altre sostanze

Non sono stati eseguiti studi formali sull'interazione del farmaco con lo stent HT Supreme™ a causa della limitata esposizione sistemica al sirolimus successivamente all'impianto dello stent. Consultare la Sezione 5.8 (Interazioni dei farmaci) e la Sezione 6.2 (Farmacocinetica). Tuttavia, si deve prendere in esame le potenzialità delle interazioni sia sistemiche che locali del farmaco nei vasi quando si decide di utilizzare lo stent HT Supreme™ in un paziente che assume un farmaco senza interazione conosciuta con il sirolimus. La quantità di farmaco che circola nel flusso sanguigno dopo l'impianto dello stent HT Supreme™ è significativamente minore rispetto a quanto ottenuto con dosi per via orale. Il sirolimus viene ampiamente metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) nella parete degli intestini e nel fegato ed è sottoposto a deflusso dagli enterociti dell'intestino crasso dalla glicoproteina p (P-gp). Pertanto, l'assorbimento e la successiva eliminazione del sirolimus assorbito per via sistemica può essere influenzato da farmaci che influenzano queste proteine. Gli inibitori di CYP3A4 e P-gp possono aumentare i livelli di sirolimus, mentre gli induttori del CYP3A4 e P-gp possono ridurre i livelli di sirolimus. L'interazione farmacocinetica tra il sirolimus somministrato per via orale e i farmaci somministrati in concomitanza viene discussa di seguito. Gli studi sull'interazione dei farmaci non sono stati condotti con farmaci diversi da quelli descritti di seguito.

6.4 Chetoconazolo

La somministrazione di dosi multiple di chetoconazolo ha influenzato in modo significativo il tasso e l'incidenza dell'assorbimento e dell'esposizione al sirolimus dopo la somministrazione della formulazione orale del sirolimus, come indicato dall'aumento di sirolimus C_{max} , t_{max} , e AUC di 4,3-volte, 38%, e 10,9-volte, rispettivamente. Tuttavia, il terminale $t_{1/2}$ del sirolimus non è cambiato. Il sirolimus in dose singola non influenza le concentrazioni di chetoconazolo plasma a 12 ore dello stato di equilibrio. Si raccomanda che la soluzione orale di sirolimus e le compresse per via orale non vengano somministrati con il chetoconazolo.

6.4.1 Rifampicina

Il pre-trattamento di 14 volontari in salute con dosi multiple di rifampicina, 600 mg per di per 14 giorni, seguiti da una dose singola da 20-mg di sirolimus, hanno aumentato di molto l'eliminazione della dose orale del sirolimus di 5,5-volte (intervallo= da 2,8 a 10), che rappresenta diminuzioni medie di AUC e C_{max} di circa l'82% e del 71%, rispettivamente. Nei pazienti nei quali viene indicata la rifampicina, si deve prendere in esame l'alternativa di agenti terapeutici con una minore induzione di meno enzima potenziale.

6.4.2 Diltiazem

La somministrazione orale contemporaneamente di 10 mg di una soluzione orale di sirolimus e di 120 mg di diltiazem a 18 volontari in salute ha influenzato in modo significativo la biodisponibilità di sirolimus. Il sirolimus C_{max} , t_{max} , e AUC sono stati aumentati di 1,4-, 1,3-, e 1,6-volte, rispettivamente. Il sirolimus non ha influenzato la farmacocinetica del diltiazem o dei metaboliti del desacetil diltiazem e del desmetil diltiazem.

6.4.3 Ciclosporina

Le interazioni farmacocinetiche di dose singola tra la ciclosporina e sirolimus sono state oggetto di indagine per due formulazioni per via orale del sirolimus negli studi usando 24 volontari in salute. Confrontati con i risultati ottenuti quando il sirolimus per via orale è stato somministrato da solo, la somministrazione per via orale di 10 mg di sirolimus 4 ore dopo una dose singola di 300 mg di capsule morbide di gelatina di ciclosporina hanno aumentato l'AUC medio del sirolimus dal 33% all'80% e ha aumentato il C_{max} medio del sirolimus dal 33% al 58%, in relazione alla formulazione del sirolimus. La semi vita del sirolimus non è stata influenzata in modo significativo. L'AUC medio e il C_{max} medio della ciclosporina non sono stati influenzati in modo significativo.

6.4.4 Farmaci che possono essere somministrati insieme senza regolazione del dosaggio

Non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco farmacocinetiche significative clinicamente negli studi dei farmaci elencati riportato di seguito in concomitanza con il sirolimus somministrato per via orale. Il sirolimus e i farmaci seguenti possono essere somministrati insieme senza dover modificare i dosaggi.

- Aciclovir
- Digossina
- Glibenclamide
- Nifedipina
- Norgestrel/etinilestradiolo
- Prednisolone
- Sulfametossazolo/Trimetoprim

6.4.5 Altre interazioni con i farmaci

I farmaci che possono aumentare le concentrazioni di sirolimus nel sangue comprendono:

- Intercettori dei canali del calcio: nicarbidina, verapamil.
- Agenti contro i funghi: clotrimazolo, fluconazolo, itraconozolo.
- Antibiotici macrolidi: claritromicina, eritromicina, troleandomicina.
- Agenti procinetici gastrointestinali: cisapride, metoclopramide.
- Altri farmaci: bromocriptina, cimetidina, danazolo, inibitori della proteasi dell'HIV(ad esempio, ritonavir, indinavir).

I farmaci che possono diminuire le concentrazioni di sirolimus nel sangue comprendono:

- Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina.
- Antibiotici: rifabutina, rifampentina.

Questi elenchi non sono mai completi.

Si deve prestare attenzione quando farmaci o altre sostanze che sono metabolizzate da CYP3A4 vengono somministrate insieme all'impianto dello stent HT Supreme™.

6.4.6 Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo riduce il metabolismo del CYP3A4-mediato del sirolimus.

6.4.7 Preparati vegetali

L'erba di San Giovanni (Hypericum perforatum) induce il CYP3A4 e la glicoproteina p. Poiché il sirolimus è un substrato sia per il citocromo CYP3A4 che per la glicoproteina p, vi è la possibilità che l'uso dell'erba di San Giovanni nei pazienti che ricevono lo stent HT Supreme™ possa ridurre i livelli di sirolimus.

6.4.8 Vaccinazione

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alle

vaccinazioni. Pertanto, per un periodo di tempo, dopo avere ricevuto lo stent HT Supreme™, le vaccinazioni possono essere meno efficaci. Si deve evitare l'uso di vaccini vivi; i vaccini vivi possono comprendere, ma non si limitano a ciò, morbillo, parotite epidemica, rosolia, anti poliomeelite per via orale, BCG, febbre gialla, varicella, e tifo Ty21a.

6.4.9 Interazioni test di laboratorio-farmaco

Non sono presenti studi sulle interazioni del sirolimus nei comuni test di laboratorio clinici condotti.

6.5 Potenziale cancerogeno, genotossicità e tossicità riproduttiva

Tutti i componenti dello stent HT Supreme™ sono stati già usati in altri stent coronarici con eluizione di farmaci. La lega di cobalto cromo usata come piattaforma dello stent viene comunemente usata nella maggior parte degli stent coronarici arteriosi. Lo stent HT Supreme™ presenta una quantità di sirolimus uguale a quello dello stent con eluizione di sirolimus Cypher® già commercializzato. Il polimero polibutylmetacrilato (PBMA) del rivestimento di base è lo stesso di quello usato per gli stent per l'eluizione di farmaci Cypher® e anche la Xience®, Promus™, ed Endeavor Resolute®. Il polimero acido poli-lattide-co-glicolico (PLGA) biodegradabile del rivestimento superiore è usato anche per lo stent Synergy®.

Pertanto, i test precedenti che sono stati eseguiti su questi stent sono applicabili allo stent HT Supreme™.

La genotossicità dello stent HT Supreme™ è stata già valutata in tre diversi sistemi di analisi: Il test per la mutazione inversa dei batteri di Ames, il test del linfoma di topo in vitro e il test del micronucleo di topo in vivo. I risultati di questi test evidenziano che lo stent HT Supreme™ non è di natura mutageno o clastogeno.

Il componente sirolimus dello stent HT Supreme™ è stato oggetto di valutazione per verificarne il potenziale carcinogeno e la tossicità per la riproduzione in relazione al proprio uso in dosi molto più elevate come immunosoppressore. Questi dati sono disponibili quale parte dei test di prodotto del Rapamune®. Gli studi sulla carcinogenicità sono stati eseguiti in topi femmine e ratti di sesso maschile e femmine. Nello studio su topi femmine a 86 settimane con dosaggi di 0, 12,5, 25 e 50/6 mg/kg/per di (dosaggio ridotto da 50 a 6 mg/kg/per di alla settimana 31 a causa di infezione seguente a immuno soppressione) vi è stato un aumento statisticamente significativo del linfoma maligno con tutti i dosaggi (da 86 a 357 volte circa la dose massima raccomandata per esseri umani [MRHD]) rispetto ai campioni di controllo. Nello studio sui ratti a 104 settimane a dosaggi di 0, 0,05, 0,1, e 0,2 mg/kg/per di, c'è stato un aumento dell'incidenza dell'adenoma testicolare nei gruppi a 0,1 e 0,2 mg/kg/per di (circa da 1,4 a 2,9 volte la dose massima raccomandata per esseri umani).

Non sono registrati effetti sulla fertilità nei ratti di sesso femminile a seguito della somministrazione di sirolimus con dosaggi fino a 0,5 mg/kg (circa 7 volte la dose massima raccomandata per esseri umani). Nei ratti di sesso maschile, non vi è stata differenza significativa del tasso di fertilità rispetto ai soggetti di controllo a un dosaggio di 2mg/kg (circa 28 volte la dose massima raccomandata per esseri umani). Riduzioni nei pesi testicolari e/o lesioni istologiche (ad esempio atrofia tubulare e cellule giganti tubulari) sono state osservate nei ratti a seguito dei dosaggi di 0,65 mg/kg (circa 9 volte la dose massima raccomandata per esseri umani) e superiore e in uno studio su scimmie a 0,1 mg/kg (circa 1,4 volte la dose massima raccomandata per esseri umani) e superiori. Il conteggio spermatico si è ridotto nei ratti di sesso maschile a seguito della somministrazione di sirolimus per 13 settimane a un dosaggio di 6 mg/kg (circa 85 volte la dose massima raccomandata per esseri umani), ma ha evidenziato un miglioramento a 3 mesi dopo l'interruzione del dosaggio.

Sulla base di questi dati, e il fatto che dosaggi molto più elevati di sirolimus sono stati somministrati per via sistemica come immunosoppressore, il carico totale di farmaco dello stent HT Supreme™ non si prevede che possa provocare effetti avversi a lungo termine, compresa la carcinogenicità. Né il polimero del rivestimento di base o del rivestimento superiore hanno evidenziato indicazioni di genotossicità, carcinogenicità e tossicità riproduttiva sulla base della letteratura pubblicata. La loro storia precedente di uso clinico sicuro come rivestimenti per altri stent per eluizione di farmaci suggerisce che tali rivestimenti non contribuiranno ad effetti genotossici nel lungo periodo. Il polimero PBMA è un rivestimento permanente e il polimero PLGA degrada in acido lattico e acido glicolico, due composti che si trovano naturalmente e che sono prontamente metabolizzati in anidride carbonica e acqua tramite percorsi metabolici normali.

6.6 Gravidanza

Gravidanza "Categoria C": Non esistono studi adeguati e sufficientemente controllati per sirolimus o stent HT Supreme™ in

donne in gravidanza. Negli studi sui conigli, non sono evidenti effetti dello sirolimus sullo sviluppo di dosaggio tossico per la madre di 0,05 mg/kg/day (circa 3 volte il dosaggio fornito da uno stent rivestito con 285µg di sirolimus per area superficiale del corpo). È necessario iniziare una contraccettiva efficace prima dell'impianto dello stent HT Supreme™ e continuarla per un anno dopo l'impianto. Lo stent HT Supreme™ va utilizzato in gravidanza unicamente se i potenziali benefici superano i rischi potenziali.

6.7 Allattamento

Non è noto se il sirolimus viene passato nel latte umano. Inoltre, non sono stati determinati nei neonati farmacocinetica dello sirolimus e profili di sicurezza. Di conseguenza, le madri devono essere avvisate delle potenziali reazioni avverse al sirolimus durante l'allattamento. Prima dell'impianto dello stent HT Supreme™, è necessario decidere se sospendere l'allattamento o eseguire una procedura di angioplastica coronarica alternativa.

7. PANORAMICA DEGLI STUDI CLINICI

Al momento una sperimentazione è stata completata mentre altre tre sperimentazioni randomizzate prospettiche sono ancora in corso utilizzando la seconda generazione di stent HT Supreme™. Lo studio PIONEER I in Europa ha già terminato il processo di arruolamento (170 soggetti) e sono disponibili i dati del follow up a 3 anni. Gli studi PIONEER II, PIONEER II-OCT e PIONEER III sono stati condotti a livello mondiale.

7.1 Studio PIONEER I

Lo studio PIONEER I è una sperimentazione Europea sull'uomo randomizzata, multicentrica prospettica che confronta la sicurezza e l'efficacia dello stent a eluizione di sirolimus a polimeri biodegradabili HT Supreme™ DES rispetto allo stent a polimeri durevoli zotarolimus a integrità risolta in pazienti con lesioni delle arterie coronarie de novo. La sperimentazione clinica PIONEER I, randomizzata 1:1, in modalità singolo cieco, è stata condotta in 14 centri di cardiologia interventistica in Olanda, Belgio, Spagna e Portogallo. Il follow-up clinico è stato condotto a 1, 9, 24 e 36 mesi dall'impianto post-stent. La valutazione angiografica (QCA) di tutti i soggetti è stata condotta inizialmente (pre e post procedura) e alla visita di follow-up a 9 mesi. I soggetti ("n" = 170; con documentata angina stabile o instabile o ischemia silenziosa) sono stati arruolati con un massimo di due lesioni dell'arteria coronaria nativa de novo situate in due diversi vasi epicardici. L'endpoint principale dello studio è la perdita di lume tardiva (LLL) nello stent 9 mesi dopo l'impianto dello stesso come valutato dal QCA offline.

Considerando gli endpoint principali e il follow-up di 3 anni lo studio si può considerare concluso.

7.2 Studio PIONEER II

Lo studio PIONEER II è una sperimentazione clinica multicentrica prospettica condotta in Cina per valutare l'efficacia e la sicurezza dello stent a eluizione di sirolimus a polimeri biodegradabili HT Supreme™ DES in pazienti con lesioni coronarie de novo. Lo studio è composto da 2 rami: Il primo ramo è una sperimentazione controllata randomizzata che confronta il HT Supreme™ DES rispetto alla prima generazione di BuMA come articolo di controllo.

L'endpoint principale è la perdita di lume tardiva guidata da QCA a 9 mesi. Il secondo ramo è studiato per generare OPC (Criteri sulle prestazioni obiettive) con un endpoint principale di insufficienza della lesione target a 1 anno. Tutti i soggetti coinvolti avranno un follow-up clinico dopo 5 anni. Al momento lo studio PIONEER II ha completato l'arruolamento dei pazienti sia per RCT che OPC nel 2018, mentre il follow-up angiografico QCA a 9 mesi e il follow-up a 1 anno è in corso. Al momento non sono disponibili dati.

7.3 Studio PIONEER II OCT

PIONEER II OCT è uno studio randomizzato multicentrico prospettico che confronta lo stent HT Supreme con lo stent Xience in ambito della formazione neointima a 1 e 2- mesi utilizzando l'immagine della Tomografia ottica a coerenza di fase (OCT) dopo l'impianto dello stent in pazienti CAD ad alto rischio di emorragie.

Lo studio punta a fornire i dati dell'immagine OCT dello stent HT Supreme rispetto alla famiglia di stent Xience rivestiti di polimeri durevoli, per offrire la prova della capacità di guarigione precoce dello stent HT Supreme in base alla tecnica delle immagini OCT. L'endpoint principale è stato il tasso di copertura del puntone a 1 - o 2- mesi.

Nello studio PIONEER II OCT sono stati arruolati un totale di 82 pazienti in 8 siti in Cina. Un totale di 75 pazienti erano disponibili per il follow-up OCT: Sono stati scelti in modo casuale 16 pazienti (18 lesioni) per il trattamento con lo stent HT Supreme mentre 15 pazienti (17 lesioni) sono stati scelti in modo casuale per il trattamento con lo stent Xience in coorte-1 con l'analisi OCT di 1 mese; 21 pazienti (21 lesioni) sono stati scelti in modo casuale per il trattamento con lo stent HT Supreme mentre 23 pazienti (28 lesioni)

sono stati scelti in modo casuale per il trattamento con lo stent Xience in coorte-2 con l'analisi OCT di 2 mesi.

I risultati del follow-up OCT di due mesi (coorte-1) hanno dimostrato che la percentuale di copertura del puntone è stata significativamente più alta nel HT Supreme rispetto al gruppo Xience (83,8% contro 73,0%, Superiorità P = 0,037), mentre l'area neointima è stata maggiore nel gruppo HT Supreme rispetto al gruppo Xience (0,63 mm² rispetto a 0,36mm², P=0,008).

I risultati del follow-up OCT di due mesi (coorte-2) hanno dimostrato che la percentuale di copertura del puntone è stata più alta nello stent HT Supreme rispetto al gruppo Xience (80,3% contro 73,3%, Non inferiorità P = 0,006), mentre l'area neointima è stata maggiore nel gruppo HT Supreme rispetto al gruppo Xience (0,63 mm² rispetto a 0,49 mm², P=0,16).

7.4 Studio PIONEER III

PIONEER III è una sperimentazione clinica multicentrica prospettica condotta negli Stati Uniti, Canada, Giappone ed Europa. Lo studio PIONEER III ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dello stent HT Supreme in pazienti con lesioni coronarie de novo rispetto agli stent della famiglia Xience/Promus. L'analisi principale sarà un test di non inferiorità che confronta il HT Supreme DES con un DP ESS (Stent a eluizione di everolimus rivestito di polimeri durevoli) per l'endpoint di sicurezza ed efficacia principale dell'insufficienza della lesione target a 12 mesi. Saranno arruolati un totale di 1632 pazienti in 100 siti mondiali (randomizzazione 2:1 di HT Supreme rispetto al gruppo di controllo).

Al momento lo studio PIONEER III ha completato l'arruolamento dei pazienti per nel 2019, follow-up a 1 anno è in corso.

Lo studio è ancora in fase di registrazione. Al momento non sono disponibili dati.

8. POTENZIALI EVENTI AVVERSI/ COMPLICAZIONI

Potenziali eventi avversi o complicazioni (in ordine alfabetico) che possono essere associati con l'uso di dispositivi stent coronarici, IVUS (ecografia intravascolare) o PCI (angioplastica coronarica) inclusi (ma non limitati) a:

- Reazioni allergiche (a contrasto, terapia antiplastrinica, materiale del sistema stent, farmaci, o rivestimento a base di polimeri),
- Aritmie;
- Aneurisma;
- Spasmi delle arterie coronarie;
- Decesso;
- Dissezione;
- Errore nell'inserimento dello stent;
- Emorragie che richiedono trasfusione;
- Ipotensione/ipertensione;
- Apposizione incompleta dello stent;
- Infezione e dolore nel sito di accesso vascolare;
- Embolizzazione dello stent.

Il presentarsi di una delle complicazioni di cui sopra può richiedere la ripetizione del cateterismo e/o angioplastica coronarica, infarto del miocardio, bypass chirurgico di emergenza, o decesso. I seguenti effetti collaterali/complicazioni (in ordine alfabetico) possono essere associati con l'uso di sirolimus (ma non limitati) a):

- Esami della funzionalità epatica anormali;
- Anemia;
- Diarrea;
- Ipercolesterolemia;
- Ipersensibilità, include le reazioni di tipo anafilattico/anafilatoide;
- Ipertrigliceridemia;
- Infezioni;
- Leucopenia;
- Insufficienza renale;
- Pseudoaneurisma;
- Trombocitopenia.

Gli effetti collaterali/complicazioni del polimero dello stent HT Supreme™ non sono diversi da quelli di altri rivestimenti dello stent e possono includere, ma non si limitano a, i seguenti (in ordine alfabetico):

- Reazioni allergiche
- Infiammazione focale sull'area dell'impianto dello stent

- Restenosis dell'arteria trattata con lo stent

Potrebbero presentarsi altri eventi collaterali o complicazioni al momento non previsti.

9. INDIVIDUALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

Consultare anche la Sezione 5 (Precauzioni). Prima dell'uso del sistema stent HT Supreme™ è necessario considerare i rischi e i benefici per ciascun paziente. I fattori da valutare per la scelta del paziente includono la valutazione dei rischi relativi all'anticoagulazione prolungata. L'utilizzo dello stent in genere deve essere evitato in pazienti con elevato rischio di emorragie (ad esempio i pazienti con gastrite o ulcera peptica recente). In combinazione allo stent HT Supreme™ devono essere utilizzati farmaci antiplastrinici. I medici devono attenersi alle linee guida ACC/AHA/SCAI correnti come descritto nella Sezione 5.2 (Regime antiplastrinico pre- e post- procedura). Devono inoltre essere considerati le esigenze specifiche dei singoli pazienti al fine di determinare il regime antiplastrinico/anticoagulante da seguire per i pazienti nella pratica generale.

Ciascuno stent HT Supreme™ deve avere la dimensione adeguata per adattarsi alla particolare anatomia coronarica del paziente. Il corretto dimensionamento del dispositivo (diametro e lunghezza) è responsabilità del medico.

Prima dell'uso del sistema stent HT Supreme™ è necessario considerare i rischi e i benefici descritti in precedenza per ciascun paziente. Devono essere riviste le comorbidità che aumentano il rischio di scarsi risultati iniziali nel PCI o aumentano i rischi di rinvio di emergenza per un intervento chirurgico di bypass.

10. CONSULENZA E INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

I medici devono considerare quando segue durante la consulenza ai pazienti sul prodotto:

- Discutere i rischi associati con il posizionamento dello stent.
- Discutere i rischi associati con lo stent a eluzione di sirolimus.
- Discutere i rischi legati alla sospensione precoce della terapia antiplastrinica.
- Discutere i rischi legati alla trombosi stent tardiva con l'uso di stent a eluzione di farmaco in sottogruppi di pazienti ad alto rischio.
- Discutere i problemi legati al rischio/beneficio per ogni particolare paziente.
- Discutere la modifica dell'attuale stile di vita subito dopo la procedura e a lungo termine.

Per questo prodotto sono disponibili i seguenti materiali dei pazienti:

- Una Guida informativa per il paziente che include le informazioni sulla cardiopatia coronarica, le procedure di impianto e il sistema stent HT Supreme™ (offerto dal medico)
- Una Scheda impianto dello stent che include sia le informazioni sul paziente che le informazioni sull'impianto dello stent (nella confezione)

11. MODALITA' DI FORNITURA

- Sterile: Il dispositivo è sterilizzato con irradiazione a raggi E. Apirogeno. Il dispositivo è esclusivamente monouso. Non sterilizzare. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.
- Contenuti: Un (1) sistema stent HT Supreme™ e una (1) Scheda impianto stent.
- Immagazzinamento: Riporre nel contenitore originale in un luogo asciutto, buio e fresco. Conservare ad una temperatura compresa fra 10°C e 30°C.
- Smaltimento: Dopo l'uso, il prodotto e la relativa confezione devono essere smaltiti secondo le politiche e procedure standard definite dalla struttura ospedaliera, amministrazione e/o in conformità alle normative locali.

12. ISTRUZIONI DELL'OPERATORE

Preparare il catetere guida e il filo guida seguendo le istruzioni del produttore. Il sistema stent HT Supreme™ è compatibile con i fili guida da 0,36 mm (0,014"). Fare riferimento all'etichetta del prodotto o alla Sezione 12.2 (Materiale necessario) per la compatibilità specifica del catetere guida.

12.1 Ispezione prima dell'uso

- Ispezionare con attenzione la confezione sterile prima di aprire e verificare che non siano presenti danni alla confezione sterile. Non usare nel caso sia stata compromessa l'integrità della confezione sterile.
- Strappare per aprire la custodia in alluminio e rimuovere la

custodia interna. Nota: La superficie esterna della custodia in alluminio NON è sterile. Solamente i contenuti della custodia in alluminio possono essere considerati sterili.

- Prima di utilizzare il sistema stent HT Supreme™, rimuovere con attenzione il sistema dalla confezione e verificare l'assenza di pieghe, torsioni e altri danni. Verificare che lo stent non sia esteso oltre il marcatore radio opaco del palloncino. Non usare se sono presenti dei difetti. Pertanto, non manipolare, toccare o maneggiare lo stent con le dita, poiché si potrebbero causare danni al rivestimento, contaminazione o spostamento dello stent dal palloncino di rilascio.

Nota: Non continuare a usare il catetere se, in qualsiasi momento durante l'uso del sistema stent HT Supreme™, l'asta prossimale in acciaio inossidabile viene piegata o torta.

12.2 Materiale necessario

- Catetere guida con diametro interno minimo di 1,42 mm (5 Fr/0,056")
- Siringa da 10 - 20 cc
- Soluzione salina normale eparinizzata
- Filo guida con diametro esterno massimo di 0,36 mm (0,014")
- Valvola emostatica rotante con diametro interno minimo adeguato (0,096" [2,44 mm])
- Mezzo di contrasto diluito 1:1 con soluzione salina normale eparinizzata (HepNS)
- Dispositivo di gonfiamento
- Dispositivo di serraggio
- Rubinetto di arresto a tre vie
- Catetere di dilatazione di pre-inserimento
- Introduttore filo guida
- Rivestimento arteriale adeguato
- Farmaci anticoagulanti e antiplastrinici adeguati

12.3 Preparazione

12.3.1 Rimozione dalla confezione

Nota: La superficie esterna della custodia in alluminio NON è sterile. Solamente i contenuti della custodia in alluminio possono essere considerati sterili.

1. Rimuovere con attenzione il sistema di rilascio dal tubo di protezione per la preparazione del sistema di rilascio. Non piegare o torcere l'ipotubo durante la rimozione.
2. Rimuovere il mandrino del prodotto e il rivestimento protettivo dello stent afferrando il catetere in prossimità dello stent (in prossimità del punto dove aderisce il palloncino), e con l'altra mano, afferrare la protezione dello stent e rimuoverla delicatamente dall'estremità. In caso di resistenza insolita durante la rimozione del mandrino del prodotto e del rivestimento dello stent, non usare il prodotto e sostituirlo con un altro. Seguire le procedure di restituzione del prodotto per i dispositivi non utilizzati.

12.3.2 Pulire il lume del filo guida

Pulire il lume del filo guida con HepNS fino a fare uscire il fluido dalla tacca di uscita del filo guida.

Nota: Evitare di manipolare lo stent durante il lavaggio del lume del filo guida, poiché potrebbe venire alterata la posizione dello stent sul palloncino.

12.3.3 Preparazione del sistema di rilascio

1. Preparare un dispositivo di gonfiamento/siringa con mezzo di contrasto diluito.
2. Installare il dispositivo di gonfiamento/siringa sul rubinetto di arresto; installarlo sulla porta di gonfiamento del prodotto. Non piegare l'ipotubo del prodotto durante il collegamento al dispositivo di gonfiamento/siringa.
3. Con la punta rivolta verso il basso, orientare verticalmente il sistema di rilascio.
4. Aprire il rubinetto di arresto sul sistema di rilascio, esercitare una pressione negativa per 30 secondi, rilasciare fino a posizione di pressione neutra per aggiungere il contrasto.
5. Chiudere il rubinetto di arresto sul sistema di rilascio; rimuovere tutta l'aria dal dispositivo di gonfiamento/siringa.
6. Ripetere i passaggi da 3 a 5 fino a togliere tutta l'aria. In caso di presenza di bolle, non usare il prodotto.
7. Se viene utilizzata una siringa, installare il dispositivo di gonfiamento preparato sul rubinetto di arresto.
8. Aprire il rubinetto di arresto sul sistema di rilascio.

9. Lasciare su neutro

Nota: Durante l'introduzione del sistema di rilascio nel vaso, non indurre pressione negativa sul sistema di rilascio. Ciò può causare lo spostamento dello stent dal palloncino.

Nota: Se sull'asta è presente dell'aria, ripetere la Sezione 12.3.3 (Preparazione del sistema di rilascio), passaggi da 3 a 5 per evitare un'espansione non uniforme dello stent.

12.3.4 Procedura di rilascio

1. Preparare il sito di accesso vascolare secondo la prassi standard.
2. Pre-dilatate la lesione con un catetere PTCA di lunghezza e diametro adeguati per il vaso/lesione da trattare. Limitare la lunghezza longitudinale di pre-dilatazione usando il palloncino PTCA per evitare di creare una regione della lesione del vaso che sia esterna ai contorni dello stent HT Supreme™.
- Nota:** Il diametro dello stent sull'etichetta si riferisce al diametro interno dello stent una volta espanso.
3. Mantenere una pressione neutra sul dispositivo di gonfiamento installato sul sistema di rilascio. Aprire il più possibile la valvola emostatica rotante.
4. Spostare il sistema di rilascio sulla sezione prossimale del filo guida mantenendolo in posizione il filo guida attraverso la lesione target.
5. Fare avanzare con attenzione il sistema di rilascio nel catetere guida e sopra il filo guida sulla lesione target. Quando si utilizza un sistema di scambio rapido (RX), assicurarsi di tenere dritto l'ipotubo. Assicurarsi che il catetere guida sia stabile prima di fare avanzare il sistema stent nell'arteria coronarica.

Nota: In caso di resistenza anomala prima che lo stent esca dal catetere guida, non forzare il passaggio. La resistenza può indicare un problema e l'uso di forza eccessiva può danneggiare o causare lo spostamento dello stent. Mantenere la posizione del filo guida attraverso la lesione e rimuovere il sistema di rilascio e il catetere guida come unità intera.

6. Fare avanzare il sistema di rilascio oltre il filo guida sulla lesione target usando la visualizzazione fluoroscopica diretta. Utilizzare i marcatori radio opachi del palloncino per posizionare lo stent attraverso la lesione. Eseguire l'angiografia per confermare la posizione dello stent. Se la posizione dello stent non è ottimale, questo deve essere riposizionato o rimosso con attenzione (consultare la Sezione 5.13.3 (Rimozione del sistema stent)). I marcatori del palloncino indicano sia i bordi dello stent che i bordi del palloncino. L'espansione dello stent non deve essere intrapresa se lo stent non è posizionato correttamente nella lesione target.

Nota: Se si avvertisse resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione dell'impianto post stent del sistema di rilascio, rimuovere l'intero sistema come unità intera. Consultare la Sezione 5.13.3 (Rimozione del sistema stent) per le istruzioni specifiche per la rimozione del sistema di rilascio.

7. Stringere la valvola emostatica rotante. Lo stent è ora pronto per l'inserimento.

12.4 Procedura di inserimento

ATTENZIONE: Fare riferimento alla Tabella 13.1 Pressione di gonfiamento conforme per lo stent HT Supreme™ rispetto al diametro interno dello stent.

1. Prima dell'inserimento, riconfermare la corretta posizione dello stent relativamente alla lesione target mediante i marcatori radio opachi del palloncino.
2. Inserire lentamente lo stent pressurizzando il sistema di rilascio con incrementi di 2 atm, ogni 5 secondi, fino a espandere completamente lo stent. La pratica accettata generalmente mira a una pressione iniziale di inserimento che raggiungerebbe un rapporto del diametro interno dello stent di circa 1,1 volte il diametro del vaso di riferimento. (Consultare la Tabella 13.1). Mantenere la pressione per 30 secondi. Se necessario, il sistema di rilascio può essere ri-pessurizzato o pressurizzato ulteriormente per assicurare l'apposizione completa dello stent sulla parete dell'arteria. Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) presente sull'etichetta di 18 atm per diametri da 2,25 mm a 3,50 mm e 16 atm per il diametro di 4,0 mm.
3. Coprire completamente l'intera lesione e l'area trattata con il palloncino (incluse le dissezioni) con lo stent HT Supreme™ per consentire un'adeguata copertura dello stent nel tessuto sano prossimale e distale alla lesione.
4. Sgonfiare il palloncino applicando pressione negativa con un dispositivo di gonfiamento per 30 secondi. Confermare il completo sgonfiamento del palloncino prima di tentare di spostare il sistema di rilascio. In caso di resistenza insolita durante la rimozione del sistema di rilascio, prestare particolare attenzione alla posizione del

catetere guida.

5. Confermare la posizione e l'inserimento dello stent utilizzando tecniche angiografiche standard. Per risultati ottimali, l'intero segmento arteriale affetto da stenosi deve essere coperto dallo stent. Utilizzare la visualizzazione fluoroscopica durante l'espansione dello stent in modo da poter decidere il diametro ottimale dello stent espanso rispetto al diametro dell'arteria coronarica prossimale e distale. Per una espansione ottimale lo stent deve essere a completo contatto con la parete dell'arteria. Il contatto con la parete dello stent deve essere verificato mediante angiografia di routine o ecografia intravascolare (IVUS).
6. Se la dimensione dello stent inserito non è ancora adeguata rispetto al diametro del vaso di riferimento, può essere usato un palloncino più grande per espandere ulteriormente lo stent. Se l'aspetto angiografico iniziale non è ottimale, lo stent può essere ulteriormente espanso utilizzando un catetere per dilatazione a palloncino a basso profilo, ad alta pressione e non compliant. In questo caso, il segmento trattato con lo stent deve essere riattraversato con attenzione usando un filo guida prolattato per evitare l'alterazione della geometria dello stent. Gli stent inseriti non devono essere lasciati sottodilatati.
7. Nel caso sia necessario più di uno stent HT Supreme™ per coprire la lesione e l'area trattata con il palloncino, si consiglia di sovrapporre in modo adeguato gli stent per evitare potenziali restenosi. Per assicurarsi che non siano presenti spazi tra gli stent, le bande marcatrici del palloncino del secondo stent HT Supreme™ devono essere posizionate dentro lo stent inserito prima dell'espansione.
8. Confermare nuovamente la posizione dello stent e il risultato tramite angiografia. Ripetere il gonfiamento fino a ottenere l'inserimento ottimale dello stent.

12.5 Procedura di rimozione

1. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa con un dispositivo di gonfiamento per 30 secondi. Confermare il completo sgonfiamento del palloncino prima di tentare di spostare il sistema di rilascio. In caso di resistenza anomala durante la rimozione del sistema di rilascio, prestare particolare attenzione alla posizione del catetere guida.
 2. Aprire completamente la valvola emostatica rotante.
 3. Mantenendo la posizione del filo guida e una pressione negativa sul dispositivo di gonfiamento, ritirare il sistema di rilascio.
- Nota:** Se si avvertisse resistenza in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o la rimozione dell'impianto post stent del sistema di rilascio, è necessario rimuovere l'intero sistema come unità intera. Consultare la Sezione 5.13.3 (Rimozione del sistema di stent) per le istruzioni specifiche per la rimozione del sistema di rilascio.
 4. Stringere la valvola emostatica rotante.
 5. Ripetere l'angiografia per valutare l'area trattata con lo stent. Nel caso sia necessaria una post dilatazione, assicurarsi che il diametro finale dello stent corrisponda al diametro del vaso di riferimento. Assicurarsi che lo stent non sia sottodilatato.

12.6 Dilatazione post inserimento dei segmenti dello stent

Si deve utilizzare qualsiasi metodo per assicurarsi che lo stent non sia sottodilatato. Se la dimensione dello stent inserito non è ancora adeguata rispetto al diametro del vaso, o se non è possibile ottenere un contatto completo con la parete del vaso, è possibile usare un palloncino più grande per espandere ulteriormente lo stent. È inoltre possibile espandere ulteriormente lo stent utilizzando un catetere a palloncino a basso profilo, ad alta pressione e non compliant. In questo caso, il segmento trattato con lo stent deve essere riattraversato con attenzione usando un filo guida prolattato per evitare di spostare lo stent. Il palloncino deve essere centrato nello stent e non deve essere esteso fuori dalla regione trattata con lo stent.

ATTENZIONE: Non dilatare lo stent oltre il seguente diametro interno massimo dello stent.

Diametro nominale dello stent (mm)	Diametro interno massimo dello stent (mm)
Da 2,25 a 3,00	3,34 mm
Da 3,25 a 4,00	4,14 mm

13. INFORMAZIONI SULLA CONFORMITÀ IN VITRO

Tabella 13.1: Pressione di gonfiamento conforme per lo stent HT Supreme™ rispetto al diametro interno dello stent.

Pressione di gonfiamento	Diametro interno dello stent (mm)								
	atm	kPa	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	4,00
8	811	2,14	2,38	2,56	2,81	3,07	3,29	3,59	
9	912	2,20	2,45	2,65	2,90	3,16	3,40	3,71	
10*	1013*	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	3,80	
11	1115	2,27	2,57	2,78	3,03	3,29	3,56	3,90	
12	1216	2,29	2,62	2,83	3,09	3,32	3,63	4,00	
13	1317	2,31	2,66	2,88	3,14	3,37	3,69	4,04	
14	1419	2,33	2,70	2,92	3,18	3,41	3,74	4,06	
15	1520	2,35	2,73	2,96	3,23	3,46	3,79	4,10	
16**	1621	2,38	2,77	3,00	3,26	3,49	3,85	4,14	
17	1723	2,40	2,81	3,03	3,30	3,53	3,91		
18**	1824**	2,43	2,85	3,07	3,34	3,57	3,98		

Nota: Queste informazioni si basano sul test in vitro a 37°C e non prendono in considerazione la resistenza della lesione. Almeno il 99,9 per cento dei palloncini (con una affidabilità del 95 per cento) non scoppiierà a questa pressione o a pressioni inferiori. Si consiglia l'utilizzo di un dispositivo di monitoraggio della pressione al fine di prevenire il raggiungimento di pressioni eccessive. La dimensione dell'espansione dello stent va confermata con una radiografia.

*Pressione nominale: 10 atm (1013 kPa)

** Pressione nominale di scoppio: 18 atm (1824 kPa) per stent con diametro fino a 3,50 mm, 16 atm (1621 kPa) per 4,00 mm. **NON ANDARE OLTRE.**

14. DICHIARAZIONE DI PRECAUZIONE PER IL RIUTILIZZO

Non utilizzare se la confezione sterile è danneggiata.

Esclusivamente monouso. Non riutilizzare, riprocessare o sterilizzare.

15. DATA DI SCADENZA

Il periodo di conservazione del prodotto è di 12 mesi dalla data di sterilizzazione.

16. GARANZIA E LIMITAZIONI

Sino Medical Sciences Technology Inc. è l'azienda produttrice del sistema stent HT Supreme™. Sino Medical Sciences Technology Inc. garantisce che tutti i prodotti sono esenti da difetti dei materiali e di lavorazione.

17. DICHIARAZIONE

Sino Medical Sciences Technology Inc. declina ogni responsabilità per qualunque incidente o danno risultante da un riutilizzo del prodotto, una scelta errata della dimensione dello stent, un malfunzionamento o ogni altro errore direttamente o indirettamente causato da fattore umano.

Español

1. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El sistema de stent coronario recubierto de fármaco HT Supreme™ (sistema de stent HT Supreme™) es un producto que combina dispositivo y fármaco, compuesto por un stent coronario expandible de balón recubierto de fármaco, fabricado con una aleación de cobalto-cromo (CoCr), y de un sistema de despliegue. El stent está recubierto con una capa de polímero de base no erosionable y una capa de polímero superior biodegradable liberadora de fármaco. El recubrimiento de polímero biodegradable liberador de fármaco está compuesto por una mezcla de sirolimus y un polímero biodegradable. El stent se administra mediante un sistema de despliegue expandible de balón de intercambio rápido. Las principales características del sistema de stent HT Supreme™ se indican en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Descripción de los componentes del sistema de stent HT Supreme™

Parámetro	Características
Características del stent	
Longitudes de stent disponibles (mm)	10, 15, 20, 25, 30 y 35
Diámetros de stent disponibles (mm)	2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50 y 4,00
Material del stent	Aleación de cobalto-cromo (CoCr) L605 de grado médico

Recubrimiento de polímero de base	Un recubrimiento no erosionable de polimetacrilato de n-butilo (PBMA) unido de forma covalente a la superficie del stent.
Componentes del fármaco	Un recubrimiento conformal compuesto por un polímero biodegradable cargado con 1,2 µg/mm ² de sirolimus (con un contenido nominal de fármaco máximo de 285 µg en el stent grande de 4,00 x 35 mm).
Características del sistema de despliegue	
Longitud operativa (cm)	145
Diseño	<ul style="list-style-type: none"> • Puerto de acceso único al lumen de inflado. La ranura de salida de la guía se encuentra a 23,5 cm de la punta. Diseñado para la guía de 0,014 pulgadas (0,36 mm). • Dos marcadores proximales en el cuerpo del sistema de despliegue (a 87 cm y 97 cm de la punta distal) señalan la posición relativa del sistema de despliegue con respecto al final del catéter guía de la arteria braquial o femoral.
Componentes del balón	Un balón semidistensible con dos marcadores radiopacos situados en el cuerpo de catéter para indicar la posición del balón u la longitud del stent expandido.
Presión de inflado del balón	<ul style="list-style-type: none"> • Presión nominal de inflado: 10 atm (1013 kPa) en todos los tamaños • Presión de estallido medida (RBP): 18 atm (1824 kPa) en los diámetros de 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25 y 3,50, y 16 atm (1621 kPa) en el diámetro de 4,00.
Diámetro interno del catéter guía	5 F, ≥0,056 pulgadas D.I. (1,42 mm)
Diámetro externo del cuerpo del catéter	<ul style="list-style-type: none"> • Proximal: 2,0 F (0,68 mm) • Distal: 2,9 F (0,95 mm)
Perfil de cruce del sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Distal: 3,6 F (≤1,20 mm) en los diámetros de 2,25, 2,50, 2,75 y 3,00 mm • 3,9 F (≤1,30 mm) en el diámetro de 3,25, 3,50 mm y 4,00 mm • Proximal: 2,9 F (≤0,95 mm) en todos los tamaños

1.1 Descripción de los componentes del dispositivo

El stent HT Supreme™ está compuesto por una aleación de cobalto-cromo (CoCr) L605 y está disponible en varias combinaciones de diámetros y longitudes, tal como se indica en la Tabla 1.1. El stent está recubierto con una fina capa de polímero no erosionable, polimetacrilato de n-butilo (PBMA), que está unido de forma covalente a la superficie del stent. Tiene un recubrimiento superior de sirolimus integrado en ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) que es autobiodegradable. El stent HT Supreme™ se administra mediante un sistema de despliegue expandible de balón de intercambio rápido con una longitud operativa de 145 cm, además, es compatible con la guía de ≤ 0,014 pulgadas y diámetros internos de catéter guía de ≥ 5 F (0,056 pulgadas). Los marcadores radiopacos situados en el cuerpo del catéter indican la longitud operativa del balón.

1.2 Descripción de los componentes del fármaco y del polímero

El stent HT Supreme™ está recubierto de fármaco, el sirolimus (ingrediente activo), mezclado con un polímero biodegradable (ingrediente inactivo). Un recubrimiento de polímero de base (ingrediente inactivo) está diseñado para asegurar la adhesión del fármaco/recubrimiento superior de polímero biodegradable en el stent.

1.2.1 Sirolimus (ingrediente activo)

El ingrediente farmacéutico activo del stent HT Supreme™ es el sirolimus, también conocido como rapamicina. El sirolimus es una lactona macrocíclica producida por la *Streptomyces hygroscopicus*. La nomenclatura química del sirolimus es (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahidro-9, 27-dihidroxi-3- [(1R)-2- [(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-piridil [2, 1-c] [1,4] Oxazacycloheptanone-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H)-pentone. Su fórmula molecular es C₅₁H₇₃NO₁₃ y su peso molecular es de 914,2 g/mol. La estructura química se muestra en la Figura 1.1.

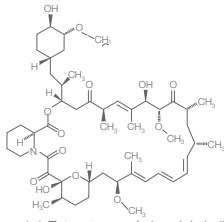


Figura 1.1 Estructura química del sirolimus

1.2.2 Recubrimiento de polímero de base y polímero biodegradable (ingredientes inactivos)

El stent HT Supreme™ contiene ingredientes inactivos que incluyen el polimetacrilato de n-butilo (PBMA), un recubrimiento de polímero de base y ácido poliglicólico-ácido poliláctico (PLGA), la capa matriz de fármaco que contiene el sirolimus. El PBMA es un homopolímero electroinjertado en la superficie del stent. El copolímero de matriz de fármaco PLGA se mezcla con el sirolimus y se aplica en el stent recubierto de PBMA. El PLGA es un polímero de poliéster alifático lineal biodegradable. Las estructuras químicas se muestran en la Figura 1.2.

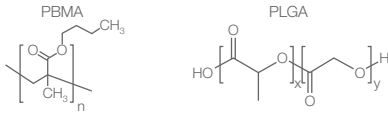


Figura 1.2: Estructuras químicas de los recubrimientos de polímero

1.2.3 Matriz del producto y contenido de sirolimus

Tabla 1.2 Matriz del producto del sistema de stent HT Supreme™ y contenido de sirolimus

Número de catálogo	Componente de HT Supreme™			Catéter de despliegue
	Diámetro del stent expandido (mm)	Longitud del stent (mm)	Contenido nominal de sirolimus (µg)	Tamaño del balón (mm × mm)
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 × 10
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 × 15
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 × 20
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 × 25
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 × 30
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 × 35
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 × 10
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 × 15
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 × 20
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 × 25
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 × 30
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 × 35
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 × 10
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 × 15
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 × 20
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 × 25
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 × 30
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 × 35
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 × 10
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 × 15
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 × 20
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 × 25
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 × 30
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 × 35
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 × 10
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 × 15
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 × 20
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 × 25
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 × 30
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 × 35
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 × 10
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 × 15
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 × 20

Número de catálogo	Componente de HT Supreme™			Catéter de despliegue
	Diámetro del stent expandido (mm)	Longitud del stent (mm)	Contenido nominal de sirolimus (µg)	Tamaño del balón (mm × mm)
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 × 25
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 × 30
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 × 35
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 × 10
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 × 15
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 × 20
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 × 25
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 × 30
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 × 35

2. USO PREVISTO / INDICACIONES DE USO

El sistema de stent coronario recubierto de fármaco HT Supreme™ está indicado para aumentar el diámetro luminal coronario en pacientes con una enfermedad cardíaca sintomática causada por lesiones de novo en una arteria coronaria nativa (longitud de ≤ 35 mm) con diámetros de vasos sanguíneos de referencia de 2,25 mm a 4,00 mm.

3. CONTRAINDICACIONES

El uso del sistema de stent HT Supreme™ está contraindicado en los casos siguientes:

- Pacientes para los cuales esté contraindicada la terapia antiplaquetaria o anticoagulante.
- Paciente con lesiones que impidan el inflado total de un balón angioplástico y/o la colocación correcta de un stent o un sistema de despliegue de stent.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al sirolimus o algún componente con estructura similar, así como cobalto, cromo, níquel, tungsteno, polímeros acrílicos, polímeros de PLGA o medio de contraste. Además de pacientes para los cuales estos elementos estén contraindicados.

4. ADVERTENCIAS

- Con el fin de mantener la esterilidad del producto, el envase del interior no debe estar abierto o dañado antes de usarlo. El uso de dispositivos no esterilizados crea un riesgo de infección en el paciente o usuario. La contaminación del dispositivo podría provocar que el paciente sufra una lesión o una enfermedad o incluso que muera.
- Es necesario realizar una selección cuidadosa del paciente, puesto que el uso de este dispositivo está asociado a ciertas complicaciones, entre las que se incluyen trombosis del stent, complicaciones vasculares y/o hemorragias. Consulte la Sección 8 (Posibles efectos adversos/complicaciones) para obtener una lista completa.
- Este producto requiere el uso de terapia anticoagulante y/o antiplaquetaria. Este producto no debe usarse en paciente que no puedan cumplir con el régimen antiplaquetario. Consulte la Sección 5.2 (Régimen antiplaquetario previo y posterior al procedimiento) para ver información relevante.

5. PRECAUCIONES

5.1 Precauciones generales

- La implantación del stent solo puede ser llevada a cabo por médicos que hayan recibido la formación adecuada.
- La implantación del stent solo puede ser llevada a cabo en hospitales donde es posible realizar una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria de emergencia en el caso de que se produzca una posible lesión o una complicación potencialmente mortal.
- En los casos en los que se implantan varios stents, se recomienda que los materiales de estos tengan una composición similar. El contacto entre stents de distintos materiales podría ocasionar un aumento de la posible corrosión y/o posibles interacciones entre los fármacos (si se utiliza con otros stents liberadores de fármacos). Las posibles interacciones entre el stent HT Supreme™ y otros stents liberadores de fármacos no han sido evaluadas y deben evitarse.
- El consiguiente bloqueo del stent o estenosis puede requerir la dilatación del segmento arterial en el que se encuentra el stent. El resultado a largo plazo de la dilatación repetida del stent endotelializado se desconoce actualmente.
- Deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de utilizar este

producto en pacientes con un historial de reacciones graves a los agentes de contraste.

- No exponga el sistema de despliegue a disolventes orgánicos, como el alcohol o los detergentes, puesto que el recubrimiento que alberga el fármaco puede dañarse o puede producirse una liberación prematura.
- Se debe prestar atención para controlar la punta del catéter guía durante la implantación y el despliegue del stent, así como durante la retirada del balón. Antes de retirar el sistema de despliegue del stent, confirme visualmente que el balón esté completamente desinflado mediante fluoroscopia para evitar que el catéter guía se mueva en el vaso sanguíneo y produzca el consiguiente daño arterial.
- La trombosis del stent es poco común, pero cuando ocurre, a menudo está asociada a un infarto de miocardio o la muerte. Los ensayos clínicos de los stents liberadores de fármacos evaluados hasta la fecha no caracterizaron la incidencia de la trombosis del stent en relación con el riesgo de muerte cardíaca, infarto de miocardio o mortalidad por diferentes causas.
- Este dispositivo está concebido para ser utilizado siguiendo las indicaciones de uso especificadas. La utilización del dispositivo para tratar pacientes y/o lesiones distintas a las mencionadas en las indicaciones puede causar un mayor riesgo de efectos adversos, entre los que se incluyen una trombosis del stent, una embolización del stent, un infarto de miocardio o la muerte.
- Sirolimus es metabolizado por la familia de enzimas CYP 3A. Los estudios han demostrado que los fármacos como la ciclosporina, que inhibe las enzimas CYP 3A, pueden ralentizar la eliminación del sirolimus. El uso de otros compuestos «limus» (p. ej., everolimus, tacrolimus, etc.) junto con un stent liberador de sirolimus puede competir por unirse a las enzimas metabólicas y puede aumentar los niveles de sirolimus, así como reducir las tasas de eliminación.
- El uso de otros fármacos que compiten por unirse al receptor FKBP12 (p. ej., everolimus, tacrolimus, etc.) pueden reducir la eficacia del sirolimus.

5.2 Régimen antiplaquetario previo y posterior al procedimiento

Se desconoce la duración óptima de la terapia antiplaquetaria, en concreto la terapia con inhibidores de P2Y₁₂ y es posible que no elimine el riesgo de trombosis a pesar de un tratamiento continuado. Según las recientes recomendaciones proporcionadas por la 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD), un tratamiento continuado con una combinación de aspirina (81 mg) y un inhibidor de P2Y₁₂ tras la implantación de un stent parece reducir los eventos cardíacos más graves. En base a las evidencias clínicas, que incluyen ensayos clínicos aleatorios, medidas de prevención secundaria y la opinión consensuada de expertos, las directrices recomiendan que los pacientes con una cardiopatía isquémica estable tomen aspirina y un inhibidor de P2Y₁₂ durante al menos 6 meses, siempre que no haya contraindicaciones. Es razonable que los pacientes con un elevado riesgo de hemorragias interrumpieran este tratamiento después de 3 meses. Los pacientes con un síndrome coronario agudo deben recibir este tratamiento durante al menos 12 meses, siempre que no haya contraindicaciones. Es razonable que los pacientes con un elevado riesgo de hemorragias interrumpieran este tratamiento después de 6 meses.

Puede encontrar las directrices 2016 ACC/AHA completas en el siguiente enlace: <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

Es muy importante que el paciente cumpla con las recomendaciones antiplaquetarias posteriores al procedimiento, puesto que la interrupción prematura podría generar un mayor riesgo de trombosis, infarto de miocardio o muerte. Al planificar un procedimiento de implantación de stent, debe tenerse en cuenta cualquier procedimiento quirúrgico o dental futuro y previsto que podría provocar una interrupción prematura de la terapia antiplaquetaria, incluso si la implantación del stent y de su terapia antiplaquetaria recomendada es la elección adecuada. En cambio, si un procedimiento quirúrgico o dental que requiere la suspensión de la terapia antiplaquetaria surge tras la implantación del stent, deben sopesarse los riesgos y los beneficios del procedimiento, así como los posibles riesgos asociados con la interrupción prematura de la terapia antiplaquetaria. En general, se recomienda posponer cualquier cirugía electiva durante un año y, si la cirugía no puede aplazarse, debe tenerse en cuenta la terapia antiplaquetaria durante el período perioperatorio en pacientes de alto riesgo.

Si se produce una hemorragia activa importante que requiera la interrupción prematura de la terapia antiplaquetaria, los pacientes deben supervisarse minuciosamente para detectar cualquier evento cardíaco y, una vez estabilizados, debe reiniciarse su terapia

antiplaquetaria lo antes posible, según el criterio de sus médicos.

5.3 Uso de varios stents

Las lesiones deben tratarse con un solo stent (excepto si se requiere la implantación de un stent adicional en situaciones de emergencia). En los casos en los que se implantan varios stents, se recomienda que los materiales de estos tengan una composición similar. El contacto entre stents de distintos materiales puede provocar un aumento de la posible corrosión debido a la presencia de metales diferentes en el medio conductor. Las posibles interacciones entre el stent HT Supreme™ y otros stents liberadores de fármacos o recubiertos no han sido evaluadas y deben evitarse siempre que sea posible.

5.4 Braquiterapia intravascular

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de usar del sistema de stent HT Supreme™ para tratar a pacientes con lesiones previas o a pacientes con un tratamiento de braquiterapia de lesiones para las cuales se implantó un stent previamente. Tampoco se han evaluado los efectos del tratamiento de braquiterapia en la seguridad y eficacia de lesiones previamente tratadas con el sistema de stent HT Supreme™. Los dos tratamientos pueden alterar la remodelación arterial y no se ha establecido cuál es la interacción entre ambos tratamientos.

5.5 Uso en combinación con otros procedimientos

No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso de dispositivos de aterectomía mecánicos (como los catéteres de aterectomía direccional y los catéteres de aterectomía rotacional) o de catéteres de angioplastia láser en combinación con la implantación del stent HT Supreme™.

5.6 Uso en poblaciones especiales

5.6.1 Embarazo

Categoría C de riesgo en el embarazo: Consulte la Sección 6.6 (Embarazo) para obtener más información acerca del fármaco. El sistema de stent HT Supreme™ no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Tampoco se han evaluado los efectos en el desarrollo del feto. Se recomienda iniciar un tratamiento anticonceptivo eficaz antes de la implantación del stent HT Supreme™ y continuarlo durante un año después de la implantación. Aunque no existe ninguna contraindicación, se desconocen los riesgos y los efectos sobre la reproducción.

5.6.2 Lactancia

Consulte la Sección 6.7 (Lactancia) para obtener más información acerca del fármaco. No se han evaluado los efectos del sistema de stent HT Supreme™ en la lactancia. Debe tomarse una decisión sobre si se debe interrumpir la lactancia o implantar el stent en función de la importancia que tenga el stent para la madre.

5.6.3 Etnia

Los estudios clínicos sobre el sistema de stent HT Supreme™ no han evaluado de forma específica las posibles diferencias producidas por la etnia en la seguridad y la eficacia.

5.6.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia del stent HT Supreme™ en pacientes pediátricos.

5.6.5 Uso geriátrico

En estos momentos, no hay suficientes datos clínicos para establecer diferencias en la seguridad y eficacia del stent HT Supreme™ entre pacientes menores de 65 años y pacientes mayores de 65 años.

5.7 Características de la lesión o del vaso sanguíneo

No se han establecido la seguridad y la eficacia del sistema de stent HT Supreme™ en pacientes con las siguientes características o condiciones de las lesiones a tratar o del vaso sanguíneo:

- Trombo en el vaso sanguíneo sin resolver en el lugar de la lesión
- Diámetro de referencia del vaso sanguíneo de la arteria coronaria < 2,25 mm o > 4,00 mm
- Lesión con una longitud superior a 35 mm
- Lesiones situadas en injertos de vena safena, una arteria coronaria izquierda arteria coronaria izquierda desprotegida, lesiones ostiales, oclusiones totales crónicas y lesiones situadas en una bifurcación
- Lesiones para las que se implantó un stent con anterioridad
- Enfermedad difusa o flujo deficiente (TIMI < 1) distal a las lesiones identificadas

- Tortuosidad excesiva proximal a la lesión o dentro de ella
- Infarto agudo de miocardio (AMI) reciente o evidencias de un trombo en el vaso sanguíneo
- Calcificación grave o moderada de una lesión
- Enfermedad coronaria de múltiples vasos
- Reestenosis intrastent

5.8 Interacciones con otros fármacos

Consulte la Sección 6 (Información sobre el fármaco) para obtener más información acerca de las interacciones del fármaco sirolimus. No se han evaluado los efectos de las posibles interacciones del fármaco con la seguridad y la eficacia del sistema de stent HT Supreme™. La eficacia del sirolimus se basa en su adhesión al receptor FKBP12 y su consiguiente interacción con la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR). El uso concomitante de otros fármacos que se adhieren a ese receptor puede reducir la eficacia del sirolimus. Se sabe que muchos fármacos afectan al metabolismo del sirolimus y las interacciones con otros fármacos pueden inferirse a partir de efectos metabólicos conocidos. El sirolimus es un sustrato para el citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) y la glucoproteína P. Debe considerarse el posible efecto de la interacción con otros fármacos al decidir si se implanta un stent HT Supreme™ en un paciente que esté tomando un fármaco que podría interactuar con el sirolimus al competir con este por unirse al metabolismo o al receptor, o al decidir si se inicia una terapia con dicho fármaco en un paciente al que se le ha implantado un stent HT Supreme™.

5.9 Posibilidad de inmunosupresión

El sirolimus, el ingrediente activo del stent HT Supreme™, es un agente inmunosupresor. No se ha evaluado de forma específica la posible supresión del sistema inmune en pacientes tratados con el sistema de stent HT Supreme™. Sin embargo, es improbable con la implantación de un único stent, debido a la baja cantidad de sirolimus que contiene un único stent. No obstante, si los pacientes reciben un tratamiento con varios sistemas de stent HT Supreme™, es posible que las concentraciones sistémicas de sirolimus se aproximen temporalmente a niveles de inmunosupresores, especialmente en pacientes que también padezcan insuficiencia hepática o que estén tomando algún fármaco que inhiba el CYP3A4 o la glucoproteína P. Por eso se debe tener especial cuidado con pacientes que estén tomando otros agentes inmunosupresores o que corran el riesgo de sufrir inmunosupresión.

5.10 Posibilidad de elevación de lípidos

El uso de sirolimus por vía oral en pacientes con trasplante renal se asoció con un aumento del colesterol sérico y de los triglicéridos que, en algunos casos, requieren tratamiento. Este efecto se observó en terapias orales prolongadas con dosis tanto bajas como elevadas y de forma dependiente de la dosis. Cuando el sirolimus se usa según las indicaciones, las concentraciones sistémicas procedentes del stent HT Supreme™ son más bajas que las concentraciones obtenidas habitualmente en pacientes con trasplantes, pero se desconocen la magnitud y la duración de cualquier efecto de esas concentraciones.

5.11 Imagen por resonancia magnética (IRM)

En pruebas no clínicas, se ha demostrado que el stent HT Supreme™ es compatible con la RM, esto es válido para un stent individual de hasta 35 mm de longitud o un stent con longitudes superpuestas de hasta 67 mm. Por lo tanto, un paciente con este dispositivo puede utilizar un sistema de RM que cumpla con las condiciones siguientes:

- Campo magnético estático de 1,5 T y 3,0 T;
- Gradiente de campo espacial máximo de 4000 gauss/cm o inferior;
- Tasa máxima de absorción específica (SAR) promediada para todo el cuerpo y determinada por el sistema de RM de ≤ 2 W/kg (modo de funcionamiento normal) para un sistema de IRM de 1,5 T o 3,0 T.

En las condiciones de exploración indicadas arriba, los resultados de las pruebas no clínicas (incluido el efecto del flujo sanguíneo) indican que el stent HT Supreme™ produce un aumento de la temperatura máximo inferior a 5,0°C tras 15 minutos de exploración continua. En las pruebas no clínicas, el artefacto en la imagen causado por el dispositivo se extiende aproximadamente 6 mm desde el sistema de stent HT Supreme™ cuando la imagen se toma con una secuencia de pulso de eco de gradiente y un sistema IRM de 3,0 T.

5.12 Manipulación del stent

- El stent HT Supreme™ es de un solo uso. No vuelva a esterilizar o utilizar este dispositivo. La reutilización de dispositivos de un solo

uso puede crear un riesgo de infección en el paciente o usuario. La contaminación del dispositivo podría provocar que el paciente sufra una lesión o una enfermedad o incluso que muera. La limpieza, desinfección y esterilización pueden afectar al material de base y las características del diseño, lo que provocaría el fallo del dispositivo. SINOMED no se hace responsable de ningún daño directo indirecto o accidental derivado de la reesterilización o reutilización del dispositivo.

- Compruebe detenidamente la «fecha de caducidad» que figura en la etiqueta del producto.
- La superficie exterior del envoltorio de aluminio NO es estéril. Únicamente el contenido del envoltorio de aluminio se debe considerar estéril.
- No retire el stent del sistema de despliegue, si lo hace, podría dañar el stent o su recubrimiento y causar la embolización del stent. Estos componentes están concebidos para funcionar de forma conjunta como un sistema único. No utilice el stent con un sistema de despliegue distinto al suministrado.
- No utilice un sistema de despliegue con otros stents.
- Se debe tener especial cuidado de no manipular o romper el stent a la altura del balón, sobre todo durante la extracción del sistema de despliegue de su envase, durante la colocación en la guía y durante el avance a través del adaptador de la válvula hemostática rotativa y el cono del catéter guía, ya que se podrían dañar el stent o el sistema de polímero y causar la embolización del stent.
- No manipule, toque o maneje el stent con los dedos, ya que podría dañar el recubrimiento, contaminar el dispositivo o desprender el stent del balón de despliegue.
- Utilice únicamente el medio de inflado adecuado para el balón. No utilice aire ni un medio gaseoso para inflar el balón, ya que podría provocar una expansión desigual y dificultar el despliegue del stent. Consulte la Sección 12.3.3 (Instrucciones para el usuario; preparación del sistema de despliegue).

5.13 Colocación del stent

5.13.1 Preparación del sistema de despliegue del stent

- No prepare o infle el sistema de despliegue antes del despliegue del stent de una forma distinta a la especificada. Esto podría provocar que el stent se desprenda del balón. Utilice la técnica de purga del balón descrita en la Sección 12.3.3 (Instrucciones para el usuario; preparación del sistema de despliegue).
- Mientras se introduce el sistema de despliegue en el vaso sanguíneo, no induzca una presión negativa en el sistema de despliegue. Esto podría provocar que el stent se desprenda del balón.
- Utilice catéteres guía con tamaños de lumen aptos para alojar el sistema de despliegue del stent. Consulte la Sección 1.1 (Descripción de los componentes del dispositivo).

5.13.2 Implantación del stent

- Dilate previamente el vaso sanguíneo con un balón de angioplastia del tamaño adecuado. Si no lo hace, puede aumentar la dificultad de la colocación del stent y complicar el procedimiento.
- No extienda el stent si no se encuentra bien colocado en el vaso sanguíneo; Consulte la Sección 5.13.3 (Retirada del sistema de stent)
- La implantación de un stent puede causar la disección y el cierre del vaso sanguíneo, que requieren una intervención adicional (injerto de derivación de arterias coronarias, nueva dilatación, colocación de stents suplementarios, etc.).
- No se han establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento en más de un vaso por arteria coronaria con stents HT Supreme™. En los casos en los que se lleve a cabo, se recomienda colocar el stent en la lesión distal primero para minimizar el riesgo de desprendimiento ocasionado por el hecho de atravesar stents desplegados.
- La colocación del stent puede afectar a la permeabilidad de la rama lateral.
- No se debe superar la presión de estallido medida (RBP) indicada en la etiqueta del producto. Consulte la Sección 13 (Información sobre la distensibilidad in vitro) para obtener información sobre la distensibilidad del stent en función del diámetro. Se recomienda utilizar un dispositivo de control de la presión para evitar la sobrepresurización. La aplicación de presiones más elevadas a las indicadas en la etiqueta del producto podría originar la rotura del balón, que, a su vez, provocaría daños o disecciones en las arterias. El diámetro interno del stent debe ser aproximadamente de 1,1 veces el diámetro de referencia del vaso sanguíneo. El tamaño del stent expandido debe confirmarse con una

radiografía.

- Un stent no expandido puede replegarse en el catéter guía una sola vez. Un stent no expandido no puede volver a introducirse en la arteria una vez devuelto al catéter guía. No se debe mover el stent hacia dentro y hacia afuera en el extremo distal del catéter guía, ya que el stent no desplegado podría dañarse al replegarse en el catéter guía.
- En caso de que detecte una resistencia durante la retirada del sistema de stent, el sistema de despliegue del stent y el catéter guía deben retirarse como una sola unidad. Consulte la Sección 5.13.3 (Retirada del sistema de stent).
- Aunque el balón del sistema de despliegue del stent es lo suficientemente fuerte para expandir el stent sin romperse, una rotura periférica del balón distal al stent y antes de que se complete la expansión del stent podría provocar que el balón se agarre al stent y sería necesario realizar una extracción quirúrgica. Si el balón se rompe, debe retirarse y, si es preciso, debe cambiarse la guía por un nuevo catéter de dilatación para completar la expansión del stent.
- Asegúrese de que la zona en la que se implanta el stent abarca todo el lugar de la lesión/disección y de que no haya huecos entre los stents.

5.13.3 Retirada del sistema de stent

En caso de que detecte una resistencia durante el acceso a la lesión o al retirar el sistema de despliegue después de la implantación del stent, el sistema de despliegue del stent y el catéter guía deben retirarse como una sola unidad llevando a cabo los pasos siguientes con una visualización fluoroscópica directa:

- Confirme que el balón está completamente desinflado. El tiempo de desinflado es inferior a 20 segundos en todos los tamaños. Si detecta una resistencia durante la retirada del sistema de despliegue, preste especial atención a la posición del catéter guía. En algunos casos, puede ser necesario replegar ligeramente el catéter guía para impedir un movimiento imprevisto del mismo. Debe realizarse una evaluación mediante angiografía del árbol coronario para garantizar que no hay daños en la vasculatura coronaria.
- NO replegue el sistema de despliegue en el catéter guía.
- Coloque el marcador proximal del balón de forma distal a la punta del catéter guía.
- Haga avanzar la guía en la anatomía coronaria de forma distal tan lejos como sea posible.
- Apriete la válvula hemostática rotativa para asegurar el sistema de despliegue en el catéter guía y retire ambos como una sola unidad.

Si no lleva a cabo estos pasos y/o si aplica demasiada fuerza en el sistema de despliegue puede que se pierdan o dañen el stent y los componentes del sistema de despliegue o puede dañar la vasculatura. Si es necesario mantener la posición del alambre guía para acceder a la arteria/lesión con posterioridad, deje la guía colocado y retire el resto de componentes del sistema. Los métodos de retirada del stent (p. ej., alambres adicionales, lazo endovascular y/o fórceps) pueden provocar un trauma adicional en la vasculatura de la arteria y/o el punto de acceso vascular. Entre las posibles complicaciones se incluyen, entre otros, una hemorragia, un hematoma o un pseudoaneurisma.

5.13.4 Después del procedimiento

- Al cruzar un stent recién desplegado con un catéter de ecografía intravascular (IVUS), una guía coronaria, un catéter de balón o un sistema de despliegue, tenga cuidado de no alterar la colocación, la aposición, la geometría y/o el recubrimiento del stent.
- Debe administrarse una terapia antiplaquetaria después del procedimiento. Consulte la Sección 5.2 (Régimen antiplaquetario previo y posterior al procedimiento). Los pacientes de riesgo que requieran una interrupción prematura de la terapia antiplaquetaria deben supervisarse minuciosamente para detectar cualquier evento cardíaco. A discreción del médico que trata al paciente, la terapia antiplaquetaria debe reiniciarse tan pronto como sea posible.
- Después del procedimiento, los pacientes pueden realizar una IRM bajo ciertas condiciones. Consulte la Sección 5.11 (Imagen por resonancia magnética (IRM)) si es necesario realizar una IRM después del procedimiento.

6. INFORMACIÓN SOBRE EL FÁRMACO

6.1 Mecanismo de acción

El sirolimus es un fármaco antiproliferativo que se une a la proteína 12 de unión a FK506 (FKBP12). El complejo dimérico rapamicina-FKBP12 inhibe el objetivo mecánico de la rapamicina (mTOR). La

mTOR es una de las proteínas reguladoras clave que dirigen el metabolismo celular y el crecimiento celular, en parte, mediante la regulación al alza del inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina p27. La regulación al alza del p27 provoca la inhibición de la progresión del ciclo celular en la unión de la fase G1 a S. Por lo tanto, en la mayoría de las células, las concentraciones terapéuticas de sirolimus detendrán la división celular en la última fase G1. Debido a que es anterior al inicio de la mitosis, el paro en G1 causa una inhibición citostática más que citotóxica del crecimiento celular. Las propiedades antiproliferativas del sirolimus lo convierten en un agente útil para reducir el riesgo de reestenosis. Con esta capacidad, interfiere con la proliferación celular de los músculos lisos y los fibroblastos, así como con la proliferación de las células inflamatorias. Estos tres tipos de células son en gran medida responsables de la hiperplasia neointimal producida por una lesión vascular posterior a la implantación del stent.

6.2 Farmacocinética

La farmacocinética del sirolimus liberado por el stent HT Supreme™ tras la implantación ha sido evaluada en animales. En la Tabla 6 se indican los resultados de la farmacocinética de la sangre entera para el sirolimus, determinada en modelos animales porcinos. 1. La sigla DLC que aparece en la tabla significa «por debajo del límite de cuantificación».

Tabla 6.1 Resultados de la farmacocinética de la sangre entera para HT Supreme™ (ng/ml)

0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	180 min
DLC	1,35 ± 0,27	1,49 ± 0,23	1,39 ± 0,22	1,36 ± 0,23	1,39 ± 0,20

1 día	3 días	7 días	14 días
0,156 ± 0,087	0,038 ± 0,059	<0,1	0,036 ± 0,056

28 días	60 días	90 días	120 días	150 días
0,094 ± 0,076	DLC	DLC	DLC	DLC

Nota: los niveles de fármaco en sangre se determinaron a partir de un «n» de 6; DLC < 0,1 ng/ml.

Los niveles de fármaco en la sangre entera después de la implantación del stent demostraron un rápido aumento a los 5 minutos y la concentración se mantenía al mismo nivel durante al menos 180 minutos (1,35-1,39 ng/ml). Después, se produjo un descenso hasta 0,156 ng/ml al cabo de 1 día y hasta situarse por debajo del nivel de detección (0,1 ng/ml) a los 60 días. En general, se produjo un descenso del 90 % en la concentración de sirolimus en sangre al cabo de 1 día, en comparación con las tres primeras horas posteriores a la implantación del stent. Durante este estudio de farmacocinética, la máxima concentración de sirolimus en sangre observada no alcanzó nunca el valor terapéutico mínimo de 3,0 ng/ml, necesario para una administración sistémica eficaz para prevenir un rechazo de órganos en los pacientes. La desaparición del sirolimus de la circulación sanguínea después de la implantación del stent debería limitar a niveles terapéuticos la exposición sistémica y los efectos adversos asociados a la administración sistémica y de larga duración. A pesar de la exposición sistémica limitada al sirolimus, los estudios preclínicos han demostrado que el stent administra de forma continua el sirolimus en la arteria local.

6.3 Interacción con otros fármacos y otras sustancias

No se han realizado estudios formales sobre la interacción del stent HT Supreme™ con otros fármacos debido a la exposición sistémica limitada al sirolimus después de la implantación del stent. Consulte la Sección 5.8 (Interacciones con otros fármacos) y la Sección 6.2 (Farmacocinética). Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones con otros fármacos tanto a nivel local como a nivel sistémico en la pared vascular a la hora de decidir si se coloca un stent HT Supreme™ en un paciente que esté tomando un fármaco con una interacción conocida con el sirolimus. La cantidad de fármaco que circula por el torrente sanguíneo después de la implantación de un stent HT Supreme™ es considerablemente más baja que la obtenida con dosis orales. El sirolimus es ampliamente metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en la pared intestinal y el hígado, y es evacuado de los enterocitos del intestino delgado por la glicoproteína P (P-gp). Por lo tanto, la absorción y consiguiente eliminación del sirolimus absorbido a nivel sistémico puede verse influido por otros fármacos que afecten a esas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 y P-gp pueden incrementar los niveles de sirolimus, mientras que los inductores de CYP3A4 y P-gp pueden disminuirlos. La interacción farmacocinéticas entre el sirolimus administrado por vía oral y los fármacos administrados de forma concomitante se expone a continuación. No se realizaron estudios sobre interacciones con otros fármacos distintos a los indicados a continuación.

6.4 Ketoconazole

La administración de varias dosis de ketoconazole afectó de forma significativa el índice y el alcance de la absorción y la exposición al sirolimus después de la administración del sirolimus por vía oral, como indican los incrementos de los valores de C_{max} , t_{max} y de AUC de sirolimus en 4,3 veces, 38 % y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, el terminal $t_{1/2}$ de sirolimus no cambió. Una sola dosis de sirolimus no afectó al estado estable de las concentraciones de ketoconazole en plasma tras 12 horas. Se recomienda no administrar soluciones orales o comprimidos de sirolimus con el ketoconazole.

6.4.1 Rifampicina

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con varias dosis de rifampicina de 600 mg a diario durante 14 días, seguido de una sola dosis de 20 mg de sirolimus aumentó considerablemente la eliminación de la dosis oral de sirolimus en 5,5 veces (intervalo = de 2,8 a 10), lo que representa una disminución media en AUC y C_{max} de aproximadamente un 82 % y un 71 %, respectivamente. Debe considerarse emplear agentes terapéuticos alternativos con una posible inducción enzimática menor en pacientes que deban tomar rifampicina.

6.4.2 Diltiazem

La administración por vía oral simultánea de 10 mg de una solución oral de sirolimus y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios sanos afectó de forma significativa a la biodisponibilidad del sirolimus. Los valores de C_{max} , t_{max} y de AUC de sirolimus se incrementaron en 1,4, 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. El sirolimus no afectó a la farmacocinética de diltiazem ni de sus metabolitos, el desacetil diltiazem y el N-monodesmetil diltiazem.

6.4.3 Ciclosporina

Las interacciones farmacocinéticas de una sola dosis entre la ciclosporina y el sirolimus se investigaron para dos administraciones por vía oral de sirolimus en estudios realizados con 24 voluntarios sanos. En comparación con los resultados obtenidos cuando se administró solo sirolimus por vía oral, la administración por vía oral de 10 mg de sirolimus 4 horas después de una única dosis de 300 mg de cápsulas de gelatina blandas de ciclosporina aumentó la media de AUC de sirolimus entre un 33 % y un 80 % y la media de C_{max} entre un 33 % y un 58 %, en función de la dosis de sirolimus. La vida media del sirolimus no se vio afectada de manera significativa. El AUC medio y la C_{max} media de la ciclosporina no se vieron afectados de manera significativa.

6.4.4 Fármacos que se pueden coadministrar sin ajustar la dosis

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas en los estudios sobre los fármacos indicados a continuación cuando se administraban junto con el sirolimus administrado por vía oral. Por lo tanto, el sirolimus y los fármacos siguientes pueden administrarse juntos sin ajustar las dosis.

- Aciclovir
- Digoxina
- Glibenclámda
- Nifedipina
- Norgestrel / etinilestradiol
- Prednisolona
- Sulfametoxazol/trimetoprima

6.4.5 Otras interacciones con fármacos

Entre los fármacos que pueden aumentar las concentraciones de sirolimus en sangre se incluyen:

- Bloqueadores de los canales de calcio: nicardipina y verapamilo.
- Agentes antifúngicos: clotrimazol, fluconazol e itraconazol.
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina y troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinales: cisaprida y metoclopramida.
- Otros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de la proteasa para el VIH (p. ej., ritonavir e indinavir).
- Entre los fármacos que pueden disminuir los niveles de sirolimus se incluyen:
 - Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
 - Antibióticos: rifabutina y rifapentina.

Estas listas no incluyen todos los fármacos.

Se debe tener cuidado a la hora de administrar fármacos u otras sustancias que son metabolizados por el CYP3A4 de forma simultánea a la implantación del stent HT Supreme™.

6.4.6 Zumo de pomelo

El zumo de pomelo reduce el metabolismo del sirolimus por mediación del CYP3A4.

6.4.7 Preparaciones a base de hierbas

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es un inductor del CYP3A4 y de la glucoproteína P. Debido a que el sirolimus es un sustrato para el citocromo CYP3A4 y la glucoproteína P, es posible que el uso de la hierba de San Juan en paciente a los que se les implanta el stent HT Supreme™ reduzca los niveles de sirolimus.

6.4.8 Vacunación

Los inmunosupresores pueden alterar la respuesta a la vacunación. Por lo tanto, es posible que las vacunas sean menos efectivas durante un determinado periodo después de la implantación del stent HT Supreme™. Debe evitarse el uso de vacunas vivas, que incluyen, entre otras, la vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la tuberculosis (BCG), la fiebre amarilla, la varicela y la fiebre tifoidea (TY21a), así como la vacuna oral contra la poliomielitis.

6.4.9 Interacciones entre el fármaco y las pruebas de laboratorio

No existen estudios sobre las interacciones del sirolimus en las pruebas clínicas y de laboratorio más habituales.

6.5 Carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción

Todos los componentes del stent HT Supreme™ han sido empleados anteriormente en otros stents coronarios liberadores de fármacos. La aleación de cobalto-cromo utilizada en la plataforma del stent se usa de forma habitual en la mayoría de stents coronarios. El stent HT Supreme™ tiene una cantidad de sirolimus similar a la del stent liberador de sirolimus Cypher® comercializado anteriormente. El polímero de polimetacrilato de n-butilo (PBMA) es el mismo que el empleado en los stents liberadores de fármacos Cypher®, Xience®, Promus™ y Endeavor Resolute®. El recubrimiento superior biodegradable de polímero de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) también se usaba en el stent Synergy®.

Por lo tanto, las pruebas que se realizaron con anterioridad en esos stents son aplicables al stent HT Supreme™.

La genotoxicidad del stent HT Supreme™ ha sido evaluada en tres sistemas de ensayo distintos: El ensayo de mutación inversa en bacterias (test de Ames), el ensayo de linfoma de ratón in vitro y el ensayo de micronúcleos en ratones in vivo. Los resultados de estos ensayos demuestran que el stent HT Supreme™ no es de naturaleza mutagénica ni clastogénica.

Las posibles carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción del componente de sirolimus del stent HT Supreme™ han sido evaluadas en relación con su utilización en dosis mucho más elevadas como inmunosupresor. Estos datos están disponibles como parte de las pruebas del producto Rapamune®. Los estudios sobre carcinogenicidad se llevaron a cabo en ratones hembra, así como en ratas macho y ratas hembra. En la semana 86 del estudio con ratones hembra con dosis de 0, 12,5, 25 y 50/6 mg/kg por día (la dosis se redujo de 50 a 6 mg/kg por día en la semana 31 debido a una infección derivada de la inmunosupresión) había un aumento estadísticamente significativo en infomas malignos en todas las dosis (aproximadamente de 86 a 357 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD]) en comparación con los controles. En la semana 104 del estudio con ratas con dosis de 0, 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg por día, había un aumento de los casos de adenoma testicular en los grupos de 0,1 y 0,2 mg/kg por día (aproximadamente de 1,4 a 2,9 veces la MRHD).

No se produjo ningún efecto en la fertilidad de las ratas hembra después de la administración de sirolimus en dosis de hasta 0,5 mg/kg (aproximadamente 7 veces la MRHD). En las ratas macho, no se produjo ninguna diferencia significativa en la tasa de fertilidad, comparado con los controles realizados con una dosis de 2 mg/kg (aproximadamente 28 veces la MRHD). Se observaron reducciones de los pesos testiculares y/o lesiones histológicas (p. ej., atrofia tubular y células tubulares gigantes) en ratas a las que se administraban dosis de 0,65 mg/kg (aproximadamente 9 veces la MRHD) y superiores. Estas reducciones también se observaron en un estudio con monos a los que se administraban dosis de 0,1 mg/kg (aproximadamente 1,4 veces el MRHD) y superiores. Los recuentos de espermatozoides se redujeron en las ratas macho después de la administración de dosis de sirolimus de 6 mg/kg (aproximadamente 85 veces la MRHD) durante 13 semanas, pero las ratas mostraron una mejoría alrededor de 3 meses después de detener la administración.

En base a esos datos, y al hecho de la administración de dosis mucho más elevadas de sirolimus de forma sistémica como

inmunosupresor resultó segura, la concentración total de fármaco del stent HT Supreme™ no debería provocar efectos adversos a largo plazo, incluyendo la carcinogenicidad. Ni el polímero del recubrimiento de base ni el polímero del recubrimiento superior han mostrado indicios de genotoxicidad, carcinogenicidad o toxicidad para la reproducción, según la documentación publicada. Su historial de uso clínico seguro como recubrimientos en otros stents liberadores de fármacos sugiere que no favorecerían efectos genotóxicos a largo plazo. El polímero de PBMA es un recubrimiento permanente y el polímero de PLGA se convierte en ácido láctico y ácido glicólico, dos compuestos naturales que se metabolizan fácilmente en dióxido de carbono y agua a través de las vías metabólicas normales.

6.6 Embarazo

Categoría C de riesgo en el embarazo: No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso del sirolimus o de los stents HT Supreme™ en mujeres embarazadas. En estudios con conejos, no se observó ningún efecto del sirolimus en el desarrollo con la dosis maternal tóxica de 0,05 mg/kg por día (aproximadamente 3 veces la dosis suministrada por un stent recubierto con 285 µg de sirolimus ajustada a la superficie corporal). Se recomienda iniciar un tratamiento anticonceptivo eficaz antes de la implantación del stent HT Supreme™ y continuarlo durante un año después de la implantación. El stent HT Supreme™ se puede usar durante un embarazo solo si los posibles beneficios compensan los posibles riesgos.

6.7 Lactancia

Se desconoce si el sirolimus se transfiere en la leche materna. Además, no se han determinado la farmacocinética ni los perfiles de seguridad del sirolimus en lactantes. Por consiguiente, las madres deben conocer las posibles reacciones adversas graves del sirolimus en lactantes. Antes de la implantación del stent HT Supreme™, habrá que decidir si se interrumpe la lactancia o se realiza un procedimiento alternativo de intervención coronaria percutánea.

7. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Actualmente hay un ensayo completado y tres ensayos prospectivos aleatorios en curso sobre el uso del stent HT Supreme™ de 2.ª generación. El estudio PIONEER I realizado en Europa está totalmente registrado (170 sujetos) y están disponibles los datos de 3 años de seguimiento. Los estudios PIONEER II, PIONEER II-OCT y PIONEER III se están llevando a cabo en todo el mundo.

7.1 El estudio PIONEER I

El estudio PIONEER I es un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorio realizado en Europa y el primer ensayo en humanos para comparar la seguridad y la eficacia del stent liberador de sirolimus con polímero biodegradable del sistema HT Supreme™ respecto al stent de polímero duradero liberador de zotarolimus Resolute Integrity en pacientes con lesiones coronarias de novo. El ensayo clínico PIONEER I, aleatorio 1:1 y a ciegas, se está llevando a cabo en 14 centros de cardiología intervencionista en los Países Bajos, Bélgica, España y Portugal. Los seguimientos clínicos se realizaron en el 1.º, el 9.º, el 24.º y el 36.º mes después de la implantación del stent. Todas las evaluaciones angiográficas (angiografía cuantitativa, QCA) de los sujetos se llevaron a cabo al inicio del estudio (antes y después del procedimiento) y en la visita de seguimiento del 9.º mes. Los sujetos (n = 170), habiendo documentado anginas estables e inestables o isquemias silenciosas, fueron seleccionados con un máximo de dos lesiones coronarias de novo en dos vasos epicárdicos diferentes. El criterio principal de valoración del estudio fue la pérdida tardía de lumen (LLL) del stent a los 9 meses de la implantación del stent, según lo evaluado por la QCA fuera de línea.

En la actualidad, el estudio se considera completado en lo referente a los criterios principales de valoración y el seguimiento de los 3 años.

7.2 El estudio PIONEER II

El estudio PIONEER II es un ensayo prospectivo y multicéntrico que se está llevando a cabo en China para evaluar la eficacia y la seguridad del stent liberador de sirolimus con polímero biodegradable del sistema HT Supreme™ en pacientes con lesiones coronarias de novo. El estudio se divide en 2 partes: La primera es un ensayo aleatorio controlado que compara el sistema de stent liberador de fármaco HT Supreme™ con la primera generación de BuMA, que es el artículo de control.

El criterio principal de valoración es la pérdida tardía de lumen impulsada por la QCA en el 9.º mes. La segunda parte está diseñada para generar criterios de funcionamiento objetivos (OPC) con un criterio principal de valoración del fallo de la lesión a tratar al cabo de 1 año. Se realizará un seguimiento clínico de todos los sujetos seleccionados al cabo de 5 años. En 2018, el estudio

PIONEER II completó la inclusión de los pacientes, tanto para la parte de RCT como para la parte de OPC y actualmente se están llevando a cabo el seguimiento angiográfico de la QCA del 9.º mes, así como el seguimiento del 1.º año. No hay datos disponibles en este momento.

7.3 El estudio PIONEER II OCT

PIONEER II OCT es un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorio que compara el stent HT Supreme con el stent Xience en cuanto al alcance la formación de la neointima en el 1.º y 2.º mes mediante la toma de imágenes de tomografía de coherencia óptica (TCO) después de la implantación del stent en pacientes con CAD y alto riesgo de hemorragia.

El estudio pretende proporcionar imágenes de TCO del stent HT Supreme y comparar con la familia de stents Xience recubiertos de polímero duradero, a fin de obtener pruebas de la temprana capacidad de curación del stent HT Supreme en base a la técnica de toma de imágenes mediante TCO. El criterio principal de valoración fue la cobertura del strut en el 1.º y 2.º mes.

Para el estudio PIONEER II OCT se seleccionaron un total de 82 pacientes en 8 lugares de China. Un total de 75 pacientes estuvieron disponibles para el seguimiento de TCO: 16 pacientes (con 18 lesiones) fueron seleccionados de forma aleatoria para el tratamiento con el stent HT Supreme y 15 pacientes (con 17 lesiones) fueron seleccionados de forma aleatoria para el tratamiento con el stent Xience en la cohorte 1 con un análisis de TCO en el 1.º mes; 21 pacientes (con 21 lesiones) fueron seleccionados de forma aleatoria para el tratamiento con el stent HT Supreme y 23 pacientes (con 28 lesiones) fueron seleccionados de forma aleatoria para el tratamiento con el stent Xience en la cohorte 2 con un análisis de TCO en el 2.º mes.

Los resultados del seguimiento de TCO al primer mes (cohorte 1) demostraron que el porcentaje de cobertura del strut fue considerablemente mayor en el grupo con HT Supreme que en el grupo con Xience (el 83,8 % frente al 73,0 %, p de superioridad = 0,037), mientras que el promedio de la zona neointimal fue superior en el grupo con HT Supreme, en comparación con el grupo con Xience (0,63 mm² frente a 0,36 mm², p = 0,008).

Los resultados del seguimiento de TCO a los dos meses (cohorte 2) demostraron que el porcentaje de cobertura del strut fue mayor con el stent HT Supreme que con el stent Xience (el 80,3 % frente al 73,3 %, p de no inferioridad = 0,006), mientras que el promedio de la zona neointimal fue superior en el grupo con HT Supreme, en comparación con el grupo con Xience (0,63 mm² frente a 0,49 mm², p = 0,16).

7.4 El estudio PIONEER III

El estudio PIONEER III es un ensayo clínico prospectivo y multicéntrico que se está llevando a cabo en los Estados Unidos, Canadá, Japón y Europa. El estudio PIONEER III pretende evaluar la eficacia y la seguridad del stent HT Supreme en pacientes con dos lesiones coronaria de novo y comparar con la familia de stents Xience/Promus. El análisis primario será una prueba de no inferioridad que compare el sistema de stent liberador de fármaco HT Supreme con el stent liberador de everolimus recubierto de polímero duradero (DP EES) en relación con el criterio principal de seguridad y eficacia del fallo de la lesión a tratar a los 12 meses. Se seleccionará un total de 1632 pacientes (aleatorización de 2:1 del grupo con HT Supreme frente al grupo de control) en hasta 100 lugares de todo el mundo.

En 2019, el estudio PIONEER III completó la inclusión de los pacientes, así como el seguimiento del 1.º año.

El estudio sigue en la fase de inclusión. No hay datos disponibles por el momento.

8. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS/ COMPLICACIONES

Los posibles efectos adversos o complicaciones (enumerados por orden alfabético) que pueden asociarse con el uso de dispositivos de implantación de stent, de la ecografía intravascular (IVUS) o de la intervención coronaria percutánea (PCI) incluyen, entre otros:

- Reacción alérgica (al contraste, a la terapia antiplaquetaria, al material del sistema de stent, al fármaco o al recubrimiento de polímero);
- Arritmias;
- Aneurisma;
- Espasmo de la arteria coronaria;
- Muerte;
- Disecación arterial;
- Fallo en el despliegue del stent;
- Hemorragia que requiere transfusión;

- Hipotensión/Hipertensión;
- Aposición incorrecta del stent;
- Infección y dolor en el punto de acceso vascular;
- Embolización del stent.

La incidencia de las complicaciones indicadas en la lista anterior pueden provocar que sea necesario repetir el cateterismo y/o la intervención coronaria percutánea, además, pueden provocar un infarto de miocardio, una derivación arterial coronaria de emergencia o la muerte. Los efectos secundarios y las complicaciones adicionales siguientes (enumerados por orden alfabético) que pueden asociarse con el uso del sirolimus incluyen, entre otros:

- Pruebas de función hepática anormales;
- Anemia;
- Diarrea;
- Hipercolesterolemia;
- Hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides;
- Hipertrigliceridemia;
- Infecciones;
- Leucopenia;
- Insuficiencia renal;
- Pseudoaneurisma;
- Trombocitopenia.

Los efectos secundarios y las complicaciones producidos por el polímero del stent HT Supreme™ no son distintos a los de otros recubrimientos de stents y pueden ser, entre otros, los siguientes (enumerados por orden alfabético):

- Reacción alérgica
- Inflamación focal en el lugar de implantación del stent
- Reestenosis de la arteria en la que se implantó el stent
- Pueden producirse otros efectos adversos y otras complicaciones imprevisibles en este momento.

9. INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Consulte también la Sección 5 (Precauciones). Antes de utilizar el sistema de stent HT Supreme™, se deben sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento para cada paciente. Entre los factores de selección de pacientes a evaluar se debe incluir una valoración del riesgo de la anticoagulación prolongada. En general, la implantación del stent debe evitarse en paciente con un riesgo elevado de hemorragia (p. ej., pacientes con una reciente gastritis activa o una enfermedad de úlcera péptica). Se recomienda usar fármacos antiplaquetarios en combinación con el stent HT Supreme™. Los médicos deben respetar las directrices actuales de ACC/AHA/SCAI, tal como se indica en la Sección 5.2 (Régimen antiplaquetario previo y posterior al procedimiento). En la práctica general, hay que tener en cuenta las necesidades específicas de cada paciente para determinar el régimen antiplaquetario/ anticoagulante específico que se va a usar.

El stent HT Supreme™ debe tener el tamaño adecuado para ajustarse a la anatomía coronaria específica del paciente. Seleccionar el tamaño adecuado del dispositivo (diámetro y longitud) es responsabilidad del médico.

Antes de utilizar el sistema de stent HT Supreme™, se deben sopesar cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento (descritos anteriormente) para cada paciente. Se deben revisar las comorbilidades que incrementan el riesgo de malos resultados iniciales en la intervención coronaria percutánea o el riesgo de una derivación de emergencia para realizar una derivación arterial coronaria.

10. ASESORAMIENTO E INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Los médicos deben tener en cuenta los elementos siguientes a la hora de asesorar a los pacientes sobre este producto:

- Hable de los riesgos asociados con la colocación del stent.
- Hable de los riesgos asociados con un stent liberador de sirolimus.
- Hable de los riesgos de una interrupción prematura de la terapia antiplaquetaria.
- Hable de los riesgos de una trombosis tardía del stent con el uso del stent liberador de fármaco en los subgrupos de pacientes de alto riesgo.
- Hable de la cuestión de riesgos/beneficios para ese paciente en concreto.
- Hable de la alteración que se va a producir en el estilo de vida

actual inmediatamente después del procedimiento y a largo plazo.

- Para este producto, están disponibles los siguientes materiales para el paciente:
- Una guía de información para el paciente, que incluye información sobre la arteriopatía coronaria, el procedimiento de implantación y el sistema de stent HT Supreme™ (suministrada al médico).
- Una tarjeta de implantación del stent, que incluye información del paciente y sobre la implantación del stent (suministrada en el embalaje).

11. CÓMO SE ENTREGA

- Esterilidad: Este dispositivo está esterilizado mediante irradiación con haz de electrones. No pirogénico. Está concebido para un solo uso. No reesterilizar. No lo use si el embalaje está abierto o dañado.
- Contenido: un (1) sistema de stent HT Supreme™ y una (1) tarjeta de implantación del stent.
- Almacenamiento: guarde el recipiente original en un lugar seco, oscuro y fresco. Almacénelo entre 10 y 30 °C.
- Eliminación: después de utilizar el producto, este y su envase deben desecharse siguiendo las normas y los procedimientos estándar requeridos por el hospital, la administración y/o el gobierno local.

12. MANUAL DE INSTRUCCIONES

Prepare el catéter guía y el alambre guía siguiendo las instrucciones del fabricante. El sistema de stent HT Supreme™ es compatible con la guía de 0,36 mm (0,014 in). Consulte el etiquetado del producto o la Sección 12.2 (Material necesario) para ver la compatibilidad del catéter guía específico.

12.1 Inspección previa al uso

- Inspeccione cuidadosamente el envoltorio estéril antes de abrirlo y compruebe si la barrera estéril está dañada. No utilice el producto si la integridad del envoltorio estéril se ha visto comprometida.
- Abra en envoltorio de aluminio y retire la bolsa interior. Nota: La superficie exterior del envoltorio de aluminio NO es estéril. Únicamente el contenido del envoltorio de aluminio se debe considerar estéril.
- Antes de usar el sistema de stent HT Supreme™, retirelo con cuidado del envoltorio y compruebe si está doblado o torcido, o si tiene otro tipo de daño. Verifique que el stent no esté extendido más allá del marcador del balón radiopaco. No utilice el producto si nota algún defecto. No manipule, toque o maneje el stent con los dedos, ya que podría dañar el recubrimiento, contaminar el dispositivo o desprender el stent del balón de despliegue.

Nota: si en cualquier momento durante el uso del sistema de stent HT Supreme™ el cuerpo proximal de acero inoxidable se dobla o tuerce, deje de usar el catéter.

12.2 Material necesario

- Catéter guía con un diámetro interno mínimo de 1,42 mm (5 Fr/0,056 pulgadas)
- Jeringuilla de 10-20 cc
- Solución salina heparinizada normal
- Guía con un diámetro externo máximo de 0,36 mm (0,014 pulgadas)
- Válvula hemostática rotativa con el diámetro interno mínimo adecuado (2,44 mm [0,096 pulgadas])
- Medio de contraste diluido 1:1 con solución salina heparinizada normal (HepNS)
- Dispositivo de inflado
- Dispositivo de torsión
- Llave de cierre de tres vías
- Catéter de dilatación para antes del despliegue
- Introductor de alambre guía
- Catéter arterial adecuado
- Fármacos anticoagulantes y antiplaquetarios adecuados

12.3 Preparación

12.3.1 Extracción del envase

Nota: La superficie exterior del envoltorio de aluminio NO es estéril. Únicamente el contenido del envoltorio de aluminio se debe considerar estéril.

1. Extraiga con cuidado el sistema de despliegue de su tubo de protección para prepararlo. No doble ni tuerza el hipotubo durante de la extracción.

2. Retire el mandril y la funda protectora del stent agarrando el catéter de forma proximal al stent (en el punto de unión proximal del balón) y con la otra mano agarre el protector del stent para retirarlo suavemente de forma distal. Si nota una resistencia inusual durante la retirada del mandril del producto y de la funda del stent, no utilice el producto y sustitúyalo por otro. Siga el procedimiento de devolución para el dispositivo no usado.

12.3.2 Lavado del lumen de la guía

Lave el lumen de la guía con HepNS hasta que el líquido salga por la ranura de salida de la guía.

Nota: No manipule el stent mientras está lavando el lumen de la guía, puesto que podría alterar la colocación del stent en el balón.

12.3.3 Preparación del sistema de despliegue

1. Prepare el dispositivo de inflado o la jeringuilla con un medio de contraste diluido.
2. Acople un dispositivo de inflado o la jeringuilla a la llave de cierre; acóplelo al puerto de inflado del producto. No doble el hipotubo del producto al realizar la conexión con el dispositivo de inflado o la jeringuilla.
3. Con la punta hacia abajo, coloque el sistema de despliegue de forma vertical.
4. Abra la llave de cierre al sistema de despliegue, extraiga la presión negativa durante 30 segundos y suelte a posición neutral para permitir el relleno de contraste.
5. Cierre la llave de cierre al sistema de despliegue y purgue todo el aire del dispositivo de inflado o la jeringuilla.
6. Repite los pasos 3 a 5 hasta que se expulse todo el aire. Si las burbujas persisten, no utilice el producto.
7. Si se usó una jeringuilla, acople un dispositivo de inflado preparado a la llave de cierre.
8. Abra la llave de cierre al sistema de despliegue.
9. Suelte a posición neutral

Nota: Mientras se introduce el sistema de despliegue en el vaso sanguíneo, no induzca una presión negativa en el sistema de despliegue. Esto podría provocar que el stent se desprenda del balón.

Nota: si se observa aire en el cuerpo, repita los pasos 3 a 5 de la Sección 12.3.3 (Preparación del sistema de despliegue) para evitar una expansión desigual del stent.

12.3.4 Procedimiento de despliegue

1. Prepare el punto de acceso vascular conforme a la práctica habitual del centro.
2. Dilate previamente la lesión con un catéter de ACTP con la longitud y el diámetro adecuados para el vaso o la lesión que se va a tratar. Limite la medida longitudinal de predilatación del balón de ACTP para evitar que se cree una región de lesión en el vaso fuera de los límites del stent HT Supreme™.

Nota: el diámetro de stent que aparece en la etiqueta hace referencia al diámetro interno del stent expandido.

3. Mantenga la presión neutral en el dispositivo de inflado acoplado al sistema de despliegue. Abra la válvula hemostática rotativa lo máximo posible.
4. Cargue el sistema de despliegue sobre la porción proximal de la guía mientras mantiene la posición de la guía a lo largo de la lesión a tratar.
5. Haga avanzar con cuidado el sistema de despliegue en el catéter guía y sobre el alambre guía hasta la lesión a tratar. Cuando utilice un sistema de intercambio rápido (RX), asegúrese de mantener el hipotubo recto. Intercámbiese de la estabilidad del catéter guía antes de hacer avanzar el sistema de stent en la arteria coronaria.

Nota: si nota una resistencia inusual antes de que el stent salga del catéter guía, no fuerce el tránsito. La resistencia puede ser indicio de un problema y el uso de una fuerza excesiva podría dañar o desprender el stent. Mantenga la colocación del alambre guía sobre la lesión y extraiga el sistema de despliegue y el catéter guía como una sola unidad.

6. Haga avanzar el sistema de despliegue sobre el alambre guía hasta la lesión a tratar utilizando una visualización fluoroscópica directa. Utilice los marcadores radiopacos del balón para colocar el stent sobre la lesión. Realice una angiografía para confirmar la posición del stent. Si la posición del stent no es óptima, debe volver a colocarlo o retirarlo con cuidado (consulte la Sección 5.13.3 (Retirada del sistema de stent)). Los marcadores del balón indican tanto los bordes como los hombros del balón. La expansión del stent no debe llevarse a cabo si el stent no está

bien colocado en la lesión a tratar.

Nota: en caso de que detecte una resistencia en cualquier momento durante el acceso a la lesión o la retirada del sistema de despliegue tras la implantación del stent, retire el sistema completo como una sola unidad. Consulte la Sección 5.13.3 (Retirada del sistema de stent) para ver las instrucciones de retirada específicas del sistema de despliegue.

7. Apriete la válvula hemostática rotativa. El stent ya está listo para ser desplegado.

12.4 Procedimiento de despliegue

PRECAUCIÓN: Consulte la Tabla 13.1 Presión de inflado de distensibilidad del stent HT Supreme™ frente a diámetro interno del stent.

- Antes del despliegue, confirme de nuevo la correcta posición del stent con respecto a la lesión a tratar utilizando los marcadores radiopacos del balón.
- Despliegue el stent lentamente presurizando el sistema de despliegue en incrementos de 2 atm cada 5 segundos, hasta que el stent esté completamente expandido. Normalmente, la práctica aceptada marca una presión de despliegue inicial que alcanzaría una relación de diámetro interno de 1,1 vez el diámetro de referencia del vaso sanguíneo. (Consulte la Tabla 13.1). Mantenga la presión durante 30 segundos. Si es preciso, el sistema de despliegue puede volver a presurizarse o despresurizarse más para garantizar la aposición total del stent respecto a la pared arterial. No se debe superar la presión de estallido medida (RBP) de 18 atm para los diámetros de 2,25 a 3,50 mm y de 16 atm para el diámetro de 4,0 mm.
- Cubra por completo toda la lesión y la zona tratada con el balón (incluidas las disecciones) con el stent HT Supreme™, permitiendo la cobertura de stent adecuada en el tejido sano proximal y distal a la lesión.
- Desinfla el balón extrayendo la presión negativa en el dispositivo de inflado durante 30 segundos. Confirme que el balón esté completamente desinflado antes de intentar mover el sistema de despliegue. Si detecta una resistencia inusual durante la retirada del sistema de despliegue del stent, preste especial atención a la posición del catéter guía.
- Confirme la posición y el despliegue del stent utilizando técnicas de angiografía. Para obtener resultados óptimos, el stent debe cubrir todo el segmento arterial estenosado. Debe usarse la visualización fluoroscópica durante la expansión del stent para evaluar correctamente el diámetro del stent expandido en comparación con el/los diámetro/s de la arteria coronaria proximal y distal. Una expansión óptima requiere que el stent esté en contacto total con la pared arterial. La pared del stent debe comprobarse a través de una prueba rutinaria de angiografía o ecografía intravascular (IVUS).
- Si el tamaño del stent desplegado sigue siendo inadecuado con respecto al diámetro de referencia del caso sanguíneo, puede usarse un balón más grande para expandir aún más el stent. Si el aspecto angiográfico inicial no es del todo óptimo, el stent puede expandirse más mediante utilizando un catéter de dilatación con balón sin distensibilidad, de bajo perfil y de alta presión. Si esto es necesario, el segmento con stent debe volver a atravesarse con cuidado con un alambre guía prolapsado para evitar alterar la geometría del stent. Los stents desplegados no deben quedar con menos dilatación de la necesaria.
- Si se necesita más de un stent HT Supreme™ para cubrir la lesión y la zona tratada con balón, se recomienda que los stents estén bien superpuestos para evitar una posible reestenosis en el hueco. Para garantizar que no queden huecos entre los stents, las bandas del marcador del balón del segundo stent HT Supreme™ deben estar colocadas dentro del stent desplegado antes de la expansión.
- Vuelva a confirmar la posición del stent y los resultados de la angiografía. Repita los inflados hasta lograr el despliegue óptimo del stent.

12.5 Procedimiento de retirada

- Desinfla el balón extrayendo la presión negativa en el dispositivo de inflado durante 30 segundos. Confirme que el balón esté completamente desinflado antes de intentar mover el sistema de despliegue. Si detecta una resistencia inusual durante la retirada del sistema de despliegue del stent, preste especial atención a la posición del catéter guía.
- Abra completamente la válvula hemostática rotativa.
- Al tiempo que mantiene la posición del alambre guía y una presión negativa en el dispositivo de inflado, retire el sistema de despliegue.

Nota: en caso de que detecte una resistencia en cualquier momento durante el acceso a la lesión o la retirada del sistema de despliegue tras la implantación del stent, debe retirar el sistema completo como una sola unidad. Consulte la Sección 5.13.3 (Retirada del sistema de stent) para ver las instrucciones de retirada específicas del sistema de despliegue.

4. Apriete la válvula hemostática rotativa.

5. Repita una angiografía para evaluar la zona con stent. Si se requiere una dilatación posterior, asegúrese de que el diámetro final del stent coincida con el diámetro de referencia del vaso sanguíneo. Asegúrese de que el stent no quede con menos dilatación de la necesaria.

12.6 Dilatación de segmentos del stent posterior al despliegue

Debe hacerse todo lo posible para garantizar que el stent no queda con menos dilatación de la necesaria. Si el tamaño del stent desplegado sigue siendo inadecuado con respecto al diámetro del vaso sanguíneo o si no se consigue el contacto total con la pared del vaso, se puede utilizar un balón más grande para expandir aún más el stent. El stent puede expandirse aún más utilizando un catéter con balón sin distensibilidad, de bajo perfil y de alta presión. Si esto es necesario, el segmento con stent debe volver a atravesarse con cuidado con un alambre guía prolapsado para evitar el desprendimiento del stent. El balón debe centrarse en el stent y no debe extenderse fuera de la zona con stent.

PRECAUCIÓN: No dilate el stent más allá del diámetro interno máximo que se indica a continuación.

Diámetro nominal del stent (mm)	Diámetro interno máximo del stent (mm)
De 2,25 a 3,00	3,34 mm
De 3,25 a 4,00	4,14 mm

13. INFORMACIÓN SOBRE LA DISTENSIBILIDAD IN VITRO

Tabla 13.1. Presión de inflado de distensibilidad del stent HT Supreme™ frente a diámetro interno del stent

Presión de inflado	Diámetro interno del stent (mm)								
	atm	kPa	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	4,00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59	
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71	
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80	
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90	
12	1216	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00	
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04	
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06	
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10	
16**	1621	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14	
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91		
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98		

Nota: esta información se basa en pruebas in vitro a 37 °C y no tienen en cuenta la resistencia de la lesión. Al menos un 99,9 % (con un porcentaje de confianza del 95 %) de los balones no estallarán a una presión igual o inferior a la indicada. Se recomienda utilizar un dispositivo de control de la presión para evitar la sobrepresurización. El tamaño del stent expandido debe confirmarse con una radiografía.

*Presión nominal: 10 atm (1013 kPa)

** Presión de estallido medida: 18 atm (1824 kPa) en diámetros de stent de hasta 3,50 mm y 16 atm (1621 kPa) en diámetros de 4,00 mm. **NO SUPERE ESTOS LÍMITES.**

14. ADVERTENCIA SOBRE LA REUTILIZACIÓN DEL PRODUCTO

No utilice el producto si la barrera estéril se encuentra dañada. El catéter está concebido para ser utilizado en un solo paciente. No reutilice, reprocese o reesterilice el producto.

15. FECHA DE CADUCIDAD

El período de almacenamiento del producto es de 12 meses desde la fecha de esterilización.

16. GARANTÍA Y LIMITACIONES

Sino Medical Sciences Technology Inc. se ha comprometido a fabricar el sistema de stent HT Supreme™. Sino Medical Sciences Technology Inc. garantiza que todos sus productos están libres de defectos materiales y de fabricación.

17. DECLARACIÓN

Sino Medical Sciences Technology Inc. no asumirá la responsabilidad de ningún accidente o daño derivado de la reutilización del producto, la selección del tamaño inadecuado de stent, el uso indebido del dispositivo o de cualquier otro error originado por un factor humano (directo o indirecto).

Deutsch

1. PRODUKTBESCHREIBUNG

Das HT Supreme™ medikamentenbeschichtete Koronarstentsystem (HT Supreme™-Stentsystem) ist eine Kombination aus einem Medizinprodukt und einem Medikament, bestehend aus einem medikamentenbeschichteten ballon-expandierbarem Koronarstent auf Basis einer Kobalt-Chrom-(CoCr)-Legierung sowie einem Applikationssystem. Der Stent ist mit einer nicht erodierbaren Basispolymerschicht und einer ein Medikament eluierenden, biologisch abbaubaren Polymeroberfläche beschichtet. Die ein Medikament eluierende, biologisch abbaubare Polymerschicht besteht aus einem Gemisch aus Sirolimus und biologisch abbaubarem Polymer. Der Stent wird unter Verwendung eines Ballon-expandierenden Rapid Exchange-Applikationssystems eingesetzt. Die Hauptmerkmale des HT Supreme™-Stentsystems sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

Tabelle 1.1: Beschreibung der Produktkomponenten des HT Supreme™-Stentsystems

Parameter	Eigenschaften
Stenteigenschaften	
Erhältliche Stentlängen (mm)	10, 15, 20, 25, 30, 35
Erhältliche Stentdurchmesser (mm)	2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50 und 4,00
Stentmaterial	L-605-Kobalt-Chrom-Legierung (CoCr) für medizinische Verwendungen
Basispolymerschicht	Eine nicht erodierbare Schicht aus Poly-n-Butyl-Methacrylat (PBMA), die kovalent mit der Stentoberfläche verbunden ist.
Wirkstoffkomponente	Eine einheitliche Beschichtung eines biologisch abbaubaren Polymers, das mit 1,2 µg/mm ² Sirolimus mit einem maximalen nominalen Wirkstoffgehalt von 285 µg auf dem großen Stent 4,00 x 35 mm beladen wurde.
Eigenschaften des Applikationssystems	
Arbeitslänge (cm)	145
Design	<ul style="list-style-type: none"> Ein Zugangsanschluss zu dem Inflationslumen. Die Austrittsöffnung des Führungsdraths befindet sich 23,5 cm von der Spitze entfernt. Ausgelegt für Führungsdrähte mit ≤ 0,36 mm (0,014") Durchmesser. Auf dem Schaft sind zwei Markierungen für das Applikationssystem angebracht (87cm und 97cm ab distaler Spitze), welche die relative Position des Applikationssystems zum Ende des brachialen oder femoralen-Führungskatheters angeben.
Ballonkomponente	Semi-Compliant-Ballon mit zwei röntgendichten Markierungen, die sich auf dem Katheterschaft befinden, um die Position des Ballons und die Länge des expandierten Stents sichtbar zu machen.
Ballon-Inflationsdruck	<ul style="list-style-type: none"> Nominaler Inflationsdruck: 10 atm (1013 kPa) für alle Größen Nenn-Berstdruck (RBP): 18 atm (1824 kPa) für die Durchmesser 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25 und 3,50 mm und 16 atm (1621 kPa) für einen Durchmesser von 4,00 mm
Innendurchmesser des Führungskatheters	5 F, ≥0,056" I.D. (1,42 mm)
Außendurchmesser des Katheterschafts (nominal)	<ul style="list-style-type: none"> Proximal: 2,0 F (0,68 mm) Distal: 2,9 F (0,95 mm)

Crossing-Profil des Systems	<ul style="list-style-type: none"> Distal: 3,6 F ($\leq 1,20$ mm) für Stents mit einem Durchmesser von 2,25, 2,50, 2,75 mm oder 3,00 mm 3,9 F ($\leq 1,30$ mm) für Stents mit einem Durchmesser von 3,25, 3,50, 4,00 mm Proximal: 2,9 F ($\leq 0,95$ mm) für alle Größen
-----------------------------	--

1.1 Produktkomponentenbeschreibung

Der HT Supreme™-Stent besteht aus einer L605-Cobalt-Chrom-(CoCr)-Legierung und ist in verschiedenen Durchmesser- und Längenkombinationen erhältlich, wie in Tabelle 1.1 beschrieben. Der Stent ist mit einer dünnen Schicht eines nicht erodierbaren Polymers, Poly-n-Butyl-Methacrylat (PBMA), beschichtet, das kovalent mit der Stentoberfläche verbunden ist. Eine Oberschicht besteht aus Sirolimus, das in Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA) eingebettet ist, das biologisch abbaubar ist. Der HT Supreme™-Stent wird unter Verwendung eines Ballon-expandierenden Rapid Exchange-Applikationssystems mit einer Arbeitslänge von 145 cm eingesetzt, das mit Führungsdrähten $\leq 0,014''$ und Innendurchmessern des Führungskatheters ≥ 5 F (0,056'') kompatibel ist. Durch röntgengedichtete Markierungen auf dem Katheterschaft wird die Arbeitslänge des Ballons sichtbar gemacht.

1.2 Beschreibung des Medikaments und der Polymerkomponente

Der HT Supreme™-Stent ist mit dem Medikament Sirolimus (Wirkstoff) beschichtet, das mit einem biologisch abbaubaren Polymer (inaktiver Bestandteil) vermischt ist. Die Basispolymerschicht (inaktiver Bestandteil) wurde entwickelt, um zu gewährleisten, dass die Oberschicht aus Medikament und biologisch abbaubarem Polymer an dem Stent haftet.

1.2.1 Sirolimus (Wirkstoff)

Der pharmazeutische Wirkstoff in dem HT Supreme™-Stent ist Sirolimus, auch als Rapamycin bekannt. Sirolimus ist ein makrozyklisches Lakton, das durch Streptomyces hygroscopicus produziert wird. Die chemische Bezeichnung von Sirolimus ist (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-Hexadecahydro-9, 27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido [2, 1-c] [1,4] oxazacyclohentrionin-1, 5,11,28,29 (4H, 6H, 31H)-penton. Seine molekulare Formel ist $C_{51}H_{79}NO_{13}$, und sein Molekulargewicht beträgt 914,2 (g/mol). Die chemische Struktur wird in Abbildung 1.1 gezeigt.

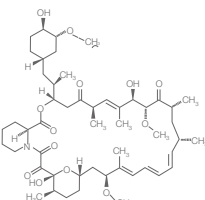


Abbildung 1.1 Chemische Struktur von Sirolimus

1.2.2 Basispolymerschicht und biologisch abbaubares Polymer (inaktive Bestandteile)

Der HT Supreme™-Stent enthält inaktive Bestandteile, einschließlich des nicht erodierbaren Poly-Butyl-Methacrylats (PBMA), einer Basispolymerschicht, und biologisch abbaubarem Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA), die Arzneimittelmatrix, die das Sirolimus enthält. PBMA ist ein Homopolymer, das auf die Stentoberfläche elektrogepropt wird. Das PLGA-Arzneimittelmatrix-Copolymer wird mit Sirolimus vermischt und auf den mit PBMA beschichteten Stent aufgetragen. PLGA ist ein biologisch abbaubares lineares aliphatisches Polyesterpolymer. Die chemischen Strukturen werden in Abbildung 1.2 gezeigt.

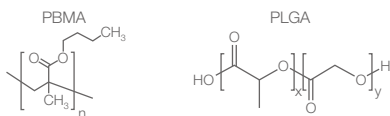


Abbildung 1.2: Chemische Strukturen der Polymerbeschichtungen

1.2.3 Produktmatrix und Sirolimus-Gehalt

Tabelle 1.2 Produktmatrix und Sirolimus-Gehalt des HT Supreme™-Stentsystems

Katalognummer	HT Supreme™-Bestandteil			Applikationskatheter (mm x mm)
	Expandiert Stentdurchmesser (mm)	Stentlänge (mm)	Nominaler Sirolimus- Gehalt (µg)	
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 x 10
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 x 15
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 x 20
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 x 25
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 x 30
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 x 35
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 x 10
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 x 15
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 x 20
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 x 25
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 x 30
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 x 35
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 x 10
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 x 15
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 x 20
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 x 25
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 x 30
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 x 35
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 x 10
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 x 15
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 x 20
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 x 25
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 x 30
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 x 35
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 x 10
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 x 15
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 x 20
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 x 25
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 x 30
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 x 35
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 x 10
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 x 15
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 x 20
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 x 25
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 x 30
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 x 35
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 x 10
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 x 15
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 x 20
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 x 25
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 x 30
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 x 35

2. VERWENDUNGSZWECK / INDIKATIONEN

Das HT Supreme™ medikamentenbeschichtete Koronarstentsystem ist zur Verbesserung des Koronarlumendurchmessers bei Patienten mit symptomatischer Herzerkrankung aufgrund von de-novo-Läsionen in nativen Koronararterien (Länge ≤ 35 mm) mit Referenz-Gefäßdurchmessern von 2,25 mm bis 4,00 mm indiziert.

3. KONTRAINDIKATIONEN

Das HT Supreme™-Stentsystem ist kontraindiziert zur Anwendung bei:

- Patienten, bei denen eine Antithrombozytherapie und/oder eine Antikoagulationstherapie kontraindiziert ist.
- Patienten, deren Läsion darauf schließen lässt, dass die vollständige Inflation eines Angioplastieballons und/oder ein korrektes Einsetzen des Stents oder Vorbringen des Stentapplikationssystems nicht möglich ist.
- Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen Sirolimus oder strukturell ähnliche Verbindungen, Kobalt, Chrom, Nickel, Wolfram, Acryl-Polymere, PLGA-Polymere oder Kontrastmittel.

4. WARNHINWEISE

- Die Innenverpackung darf vor der Verwendung nicht geöffnet oder beschädigt werden, um die Sterilität zu gewährleisten. Die Verwendung nicht steriler Produkte stellt für den Patienten

oder den Benutzer ein potentielles Infektionsrisiko dar. Eine Kontamination des Produkts kann zu Verletzungen, Krankheiten oder gar zum Tode des Patienten führen.

- Da mit dem Gebrauch dieses Produkts das Risiko bestimmter Komplikationen wie einer Stentthrombose, vaskulären Komplikationen und/oder Blutungen einhergeht, ist eine sorgfältige Auswahl der Patienten erforderlich. Unter Abschnitt 8 (Mögliche Nebenwirkungen/Komplikationen) finden Sie eine vollständige Auflistung.
- Dieses Produkt erfordert eine Antithrombozytherapie und/oder eine Antikoagulationstherapie. Dieses Produkt sollte nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen es wahrscheinlich ist, dass sie den empfohlenen Therapieplan bei der Antithrombozytherapie nicht befolgen. Weitere wichtige Informationen finden Sie unter Abschnitt 5.2 (Antithrombozytherapie vor und nach dem Eingriff).

5. VORSICHTSMAßNAHMEN

5.1 Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

- Eine Stentimplantation darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die eine angemessene Ausbildung erhalten haben.
- Die Stentimplantation sollte nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, in denen bei einer möglichen Verletzung oder lebensbedrohlichen Komplikation eine Bypass-Notoperation der Koronararterie problemlos durchgeführt werden kann.
- In Fällen, in denen mehrere Stents implantiert werden, wird empfohlen, dass die Stentmaterialien eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen. Berührungen von Stents, die aus unterschiedlichen Materialien hergestellt wurden, könnten zu einem erhöhten Korrosionspotential und/oder Wechselwirkungen der Medikamente im Falle einer Verwendung mit anderen Medikamenten eluierenden Stents führen. Mögliche Wechselwirkungen zwischen dem HT Supreme™-Stent und anderen Medikamenten eluierenden Stents wurden bisher nicht charakterisiert und sind zu vermeiden.
- Eine spätere Blockierung des Stents oder Stenose kann eine erneute Erweiterung des Arterienabschnitts, der den Stent enthält, erforderlich machen. Das langfristige Ergebnis nach einer erneuten Erweiterung eines endothelialisierten Stents ist bis dato unbekannt.
- Der Nutzen und die Risiken der Verwendung bei Patienten, die in der Vergangenheit schwerwiegende Reaktionen auf Kontrastmittel gezeigt haben, sind abzuwägen.
- Setzen Sie das Applikationssystem nicht organischen Lösungsmitteln wie Alkohol oder Reinigungsmitteln aus, da die das Medikament enthaltende Beschichtung beschädigt oder das Medikament vorzeitig eluiert werden könnte.
- Bei der Applikation des Stents, dem Einführen und dem Rückzug des Ballons ist darauf zu achten, dass die Spitze des Führungskatheters stets kontrolliert bewegt wird. Bevor das Stentapplikationssystem herausgezogen wird, ist visuell unter Durchleuchtung zu prüfen, dass der Ballon vollständig deflatiert wurde, um zu verhindern, dass sich der Führungskatheter in das Gefäß bewegt und so eine Arterie verletzt.
- Stentthrombosen treten selten auf, in einem solchen Fall führen sie jedoch häufig zu einem Myokardinfarkt (MI) oder zum Tod. Klinische Studien zu Medikamenten eluierenden Stents, die bis dato ausgewertet wurden, haben bisher die Inzidenz von Stentthrombosen in Bezug auf das Risiko eines Herzinfarkts, MI, oder die Gesamtsterblichkeit noch nicht vollständig charakterisieren können.
- Dieses Produkt ist zur Verwendung im Rahmen des angegebenen Verwendungszwecks vorgesehen. Die Verwendung dieses Produkts zur Behandlung von Patienten und/oder Läsionen für andere Indikationen als die angegebenen kann das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, einschließlich Stentthrombose, Stentembolisation, MI oder Tod, erhöhen.
- Sirolimus wird durch die CYP 3A-Enzymfamilie metabolisiert. Studien haben gezeigt, dass Arzneimittel wie Cyclosporin, die CYP 3A-Enzyme inhibieren, den Abbau von Sirolimus verlangsamen können. Die Verwendung anderer "limus-Verbindungen (z. B. Everolimus, Tacrolimus etc.) gleichzeitig mit einem Sirolimus-eluierenden Stent können um die Bindung an Stoffwechselenzyme konkurrieren, und es besteht die Möglichkeit erhöhter Sirolimuspiegel und verminderter Clearance-Raten.
- Die Verwendung anderer Medikamente, die um die Bindung an den FKBP12-Rezeptor konkurrieren (z. B. Everolimus, Tacrolimus etc.) kann möglicherweise die Wirksamkeit von Sirolimus vermindern.

5.2 Antithrombozytherapie vor und nach dem Eingriff

Die optimale Dauer der Antithrombozytherapie, spezifischer der

P2Y₁₂-Inhibitortherapie, ist unbekannt und kann das Risiko einer Thrombose trotz einer weitergeführten Therapie nicht vollständig verhindern. Nach den neuesten Empfehlungen der 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD) scheint eine Fortführung der Behandlung mit einer Kombination aus Aspirin (81mg) und einem P2Y₁₂-Inhibitor nach der Stentimplantation schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse zu vermindern. Basierend auf klinischen Nachweisen, einschließlich randomisierter kontrollierter Studien, sekundären Präventionsmaßnahmen und dem Konsens der Experten, empfehlen die Richtlinien, dass Patienten mit stabiler ischämischer Herzerkrankung für mindestens 6 Monate Aspirin und P2Y₁₂ erhalten sollten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen; eine Absetzung nach 3 Monaten kann bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko sinnvoll sein. Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten diese Behandlung für mindestens 12 Monate erhalten, sofern keine Kontraindikationen vorliegen; eine Absetzung nach 6 Monaten kann bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko sinnvoll sein.

Die vollständigen 2016 ACC/AHA-Richtlinien finden Sie unter: <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

Die Adhärenz des Patienten an die Empfehlungen zur antithrombozytären Therapie nach dem Eingriff ist sehr wichtig, da ein vorzeitiger Abbruch zu einem höheren Thromboserisiko, MI oder dem Tod führen kann. Wenn ein Stentimplantationseingriff geplant wird, sind mögliche zukünftige chirurgische oder zahnärztliche Eingriffe, die ein vorzeitiges Absetzen der Antithrombozyttherapie erfordern, mit in Betracht zu ziehen, einschließlich der Frage, ob die Stentimplantation und die damit verbundene Antithrombozyttherapie für die individuellen Patienten grundsätzlich die richtige Wahl ist. Wenn hingegen ein chirurgischer oder zahnärztlicher Eingriff, der den Abbruch einer Antithrombozyttherapie erfordert, nach der Stentimplantation bereits vorgesehen wurde, sind die Nutzen und Risiken des Eingriffs gegenüber den möglichen Risiken abzuwägen, die mit einem vorzeitigen Abbruch einer Antithrombozyttherapie verbunden sind. Im Allgemeinen wird empfohlen, einen elektiven Eingriff um ein Jahr zu verschieben, andernfalls sollte die Antithrombozyttherapie in Fällen, in denen der Eingriff nicht verschoben werden kann, bei Patienten mit einem hohen Risiko in der perioperativen Periode fortgesetzt werden.

In Fällen, in denen eine signifikante Blutung den vorzeitigen Abbruch einer Antithrombozyttherapie erfordert, sollten Patienten genau auf kardiale Ereignisse überwacht werden, und wenn sie stabil sind, sollte die Antithrombozyttherapie schnellstmöglich nach Ermessen des behandelnden Arztes fortgeführt werden.

5.3 Verwendung von mehreren Stents

Die Läsionen sind mit nicht mehr als einem Stent zu behandeln (es sei denn, eine Bailout Situation erfordert, dass mehr als ein Stent eingesetzt werden muss). In Fällen, in denen mehrere Stents implantiert werden, wird empfohlen, dass die Stentmaterialien eine ähnliche Zusammensetzung aufweisen. Berührungen von Stents, die aus unterschiedlichen Materialien hergestellt wurden, können potentiell durch die Gegenwart unterschiedlicher Metalle in einem leitfähigen Medium zu einem erhöhten Korrosionspotential führen. Mögliche Interaktionen zwischen dem HT Supreme™-Stent und anderen Medikamenten eluierenden oder beschichteten Stents wurden bisher nicht ausgewertet und sind stets zu vermeiden, sofern dies möglich ist.

5.4 Intravaskuläre Brachytherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit des HT Supreme™-Stentsystems für die Behandlung von in-Stent Restenosen oder Läsionen mit vorangehender Brachytherapie wurden nicht untersucht. Umgekehrt wurden die Auswirkungen der Brachytherapie auf die Sicherheit und Wirksamkeit von mit dem HT Supreme™-Stentsystem behandelten Läsionen ebenfalls nicht untersucht. Beide Behandlungen können das arterielle Remodeling verändern; die Interaktionen zwischen diesen beiden Behandlungen wurden nicht untersucht.

5.5 Verwendung in Verbindung mit anderen Verfahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verwendung von mechanischen Atherektomieinstrumenten (direktionale Atherektomiekateter, rotationale Atherektomiekateter) oder Laser-Angioplastiekateter in Verbindung mit der Implantation eines HT Supreme™-Stents wurden nicht untersucht.

5.6 Einsatz bei bestimmten Personengruppen

5.6.1 Schwangerschaft

Schwangerschaft „Kategorie C“: Siehe Abschnitt 6.6 (Schwangerschaft) für zusätzliche Arzneimittelinformationen. Das

HT Supreme™-Stentsystem wurde nicht an schwangeren Frauen getestet. Es liegen keine Berichte über die Auswirkung auf die fötale Entwicklung vor. Vor der Implantation eines HT Supreme™-Stentsystems sollte mit der Anwendung einer wirksamen Methode der Empfängnisverhütung begonnen und diese bis zu einem Jahr nach der Implantation weiter fortgeführt werden. Obwohl keine Kontraindikation besteht, sind Risiken und Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bisher unbekannt.

5.6.2 Stillzeit

Siehe Abschnitt 6.7 (Stillzeit) für zusätzliche Arzneimittelinformationen. Die Auswirkungen des HT Supreme™-Stentsystems auf die Laktation wurden nicht untersucht. Bei Stillenden muss umfassend abgewogen werden, ob das Stillen fortgeführt oder der Stent implantiert werden soll. Hierbei ist die Wichtigkeit der Intervention für die Mutter zu berücksichtigen.

5.6.3 Ethnizität

Klinische Studien des HT Supreme™-Stentsystems konnten keine potentiellen Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit auf der Grundlage der Ethnizität nachweisen.

5.6.4 Verwendung in der Pädiatrie

Die Sicherheit und Wirksamkeit des HT Supreme™-Stents bei pädiatrischen Patienten wurde nicht untersucht.

5.6.5 Verwendung in der Geriatrie

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen unzureichende klinische Daten vor, um Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen Patienten unter 65 Jahren und über 65 Jahren nachzuweisen.

5.7 Eigenschaften der Läsion/des Gefäßes

Die Sicherheit und Wirksamkeit des HT Supreme™-Stentsystems wurde nicht für Patienten mit den folgenden Eigenschaften der Ziellesion oder des Zielgefäßes oder den folgenden Störungen nachgewiesen:

- Nicht aufgelöster Gefäßthrombus am Ort der Läsion
- Durchmesser des Referenzgefäßes der Koronararterie < 2,25 mm oder > 4,00 mm
- Läsion weist eine Länge über 35mm auf
- Läsionen befinden sich in Venenbypassen, ein ungeschützter linker Hauptstamm, ostiale Läsionen, chronische Koronarverschlüsse und Bifurkationsläsionen
- Läsionen, in die zuvor ein Stent implantiert wurde
- Diffuse Erkrankung oder schlechter Durchfluss (TIMI < 1) distal zu den identifizierten Läsionen
- Übermäßige Tortuosität proximal zu oder innerhalb der Läsion
- Nicht lange zurückliegender akuter Myokardinfarkt (AMI) oder Nachweis eines Thrombus im Zielgefäß
- Mittel- oder hochgradige Verkalkung der Läsion
- Mehr-Gefäß-Erkrankungen
- In-Stent-Restenose

5.8 Medikamenteninteraktionen

Siehe Abschnitt 6 (Informationen zu Arzneimitteln) zu Interaktionen von Sirolimus mit anderen Arzneimitteln. Die Wirkungen potentieller Interaktionen mit Arzneimitteln auf die Sicherheit und Wirksamkeit des HT Supreme™-Stentsystems wurden nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Sirolimus basiert auf seiner Bindung an den FKBP12-Rezeptor und auf der darauffolgenden Interaktion mit dem Ziel von Rapamycin (mTOR). Durch die gleichzeitige Verwendung anderer Arzneimittel, die diesen Rezeptor binden, kann möglicherweise die Wirkung von Sirolimus vermindert werden. Es sind mehrere Arzneimittel bekannt, die den Metabolismus von Sirolimus beeinflussen, und weitere Wechselwirkungen können durch bekannte metabolische Wirkungen abgeleitet werden. Sirolimus ist als Substrat sowohl für das Zytochrom P450 IIIA4 (CYP3A4) als auch für P-Glykoprotein bekannt. Bei der Entscheidung, ob einem Patienten, der ein Arzneimittel nimmt, das eine Interaktion mit Sirolimus hervorrufen könnte, indem es mit dem Metabolismus von Sirolimus oder der Rezeptorbindung konkurriert, ein HT Supreme™-Stent eingesetzt werden soll, oder bei der Entscheidung, eine Therapie mit einem solchen Arzneimittel bei einem Patienten zu beginnen, dem ein HT Supreme™-Stent implantiert wurde, sind die möglichen Auswirkungen der Interaktionen der Arzneimittel abzuwägen.

5.9 Möglichkeit der Immunsuppression

Sirolimus, der Wirkstoff des HT Supreme™-Stents, ist ein Immunsuppressivum. Die mögliche Suppression des Immunsystems bei Patienten, die mit dem HT Supreme™-Stentsystem behandelt wurden, wurde nicht spezifisch untersucht. Eine systemische

Immunsuppression ist bei der Implantation eines einzigen Stents aufgrund der geringen Menge von Sirolimus auf einem einzelnen Stent unwahrscheinlich. Wenn jedoch Patienten mit mehreren HT Supreme™-Stentsystemen behandelt werden, ist es möglich, dass systemische Konzentrationen von Sirolimus zeitweise immunsupprimierende Niveaus erreichen, insbesondere bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz, oder Patienten, die Arzneimittel nehmen, die CYP3A4 oder das P-Glykoprotein inhibieren. Aus diesem Grund sollte es berücksichtigt werden, wenn Patienten andere Immunsuppressiva einnehmen, oder wenn bei ihnen das Risiko einer Immunsuppression besteht.

5.10 Möglicherweise erhöhte Lipidwerte

Die orale Einnahme von Sirolimus bei Nierentransplantationspatienten wurde mit einem erhöhten Wert von Cholesterin und Triglyceriden in Serum assoziiert, der in einigen Fällen eine Behandlung erforderte. Die Wirkung zeigte sich mit einer längeren oralen Therapie sowohl mit niedrigen als auch mit hohen Dosen auf dosisabhängige Weise. Bei einer Verwendung gemäß dem Verwendungszweck wird erwartet, dass die systemischen Konzentrationen von Sirolimus aus dem HT Supreme™-Stent geringer sind als die Konzentrationen, die normalerweise bei Transplantationspatienten zu finden sind, jedoch sind der Umfang und die Dauer von Auswirkungen dieser Konzentrationen auf die Lipidwerte nicht bekannt.

5.11 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei nicht klinischen Tests hat sich der HT Supreme™-Stent bis zu einer Länge von bis zu 35 mm bei einzelnen Stents oder bis zu 67 mm bei überlappenden Stents als bedingt MRT-kompatibel erwiesen. Ein Patient mit diesem Produkt kann unter den folgenden Bedingungen in einem MR-System sicher gescannt werden:

- Statisches Magnetfeld von 1,5 T und 3,0 T;
- Räumlicher Magnetfeld-Gradient von höchstens 4000 Gauß/cm;
- Maximale ganzkörpergemittelte spezifische Absorptionsrate (SAR) von ≤ 2 W/kg (normaler Betriebsmodus) für ein MRT-System mit 1,5 T oder 3,0 T.

Unter den oben angegebenen Bedingungen für einen Scan weisen nichtklinische Testergebnisse (einschließlich der Wirkung auf die Durchblutung) darauf hin, dass erwartet werden kann, dass der HT Supreme™-Stent einen maximalen Temperaturanstieg von weniger als 5,0°C nach einem kontinuierlichen Scan über 15 Minuten verursacht. In nichtklinischen Tests erstreckte sich das Bildartefakt, das durch das Produkt verursacht wurde, etwa 6 mm vom dem HT Supreme™-Stentsystem bei einer Aufnahme mit einer Gradientenecho-Impulssequenz und einem 3,0 T MRT-System.

5.12 Handhabung des Stents

- Der HT Supreme™-Stent ist für den Einmalgebrauch bestimmt. Produkt nicht sterilisieren oder wiederverwenden. Die Wiederverwendung von für den Einmalgebrauch bestimmten Produkten stellt für den Patienten und den Benutzer ein potentielles Infektionsrisiko dar. Eine Kontamination des Produkts kann zu Verletzungen, Krankheiten oder gar zum Tode des Patienten führen. Das Reinigen, Desinfizieren und Sterilisieren kann wesentliche Material- und Designeigenschaften negativ beeinflussen und zur Unbrauchbarkeit des Produkts führen. SINOMED haftet nicht für mittelbare, unmittelbare oder Folgeschäden, die aus einer Wiederverwendung nach einer erneuten Sterilisierung entstanden sind.
- Prüfen Sie das Ablaufdatum („Use by“) auf dem Produktetikett.
- Die Außenfläche des Folienbeutels ist NICHT steril. Nur der Inhalt des Folienbeutels kann als steril angesehen werden.
- Den Stent nicht von seinem Applikationssystem entfernen. Das Entfernen kann den Stent oder die Stentbeschichtung beschädigen und/oder zu einer Stentembolisation führen. Das Stentsystem ist bestimmungsgemäß zum Einsatz als komplettes System vorgesehen. Den Stent nicht mit einem anderen Applikationssystem verwenden.
- Verwenden Sie das Applikationssystem nicht zusammen mit anderen Stents.
- Besondere Vorsicht ist darauf zu verwenden, den Stent auf dem Ballon nicht unsachgemäß zu handhaben oder in irgendeiner Weise zu verschieben. Am wichtigsten ist dies beim Entnehmen des Applikationssystems aus der Verpackung, beim Platzieren über den Führungsdraht sowie beim Verschieben durch den Adapter eines hämostatischen Drehventils und durch einen Führungskatheteransatz, da dies den Stent oder das Polymersystem beschädigen und/oder zu einer Stentembolisation führen kann.
- Den Stent nicht mit den Fingern manipulieren, berühren oder handhaben, da dies eine Beschädigung der Beschichtung sowie eine Verunreinigung oder Lösung des Stents vom Applikationsballon bewirken kann.

- Nur ein geeignetes Inflationsmedium für den Ballon verwenden. Keine Luft oder gasförmige Medien verwenden, da es sonst zu ungleichmäßiger Aufdehnung und zu Schwierigkeiten beim Entfalten des Stents kommen kann. Siehe Abschnitt 12.3.3 (Bedienungsanleitung; Vorbereitung des Applikationssystems).

5.13 Platzierung des Stents

5.13.1 Vorbereitung des Stentapplikationssystems

- Das Applikationssystem vor der Stententfaltung nicht anders als beschrieben vorbereiten und vorinflationieren. Der Stent kann sich sonst vom Ballon lösen. Die unter Abschnitt 12.3.3 (Bedienungsanleitung; Vorbereitung des Applikationssystems) beschriebene Ballonentlüftungstechnik anwenden.
- Beim Einführen des Applikationssystems in das Gefäß keinen negativen Druck am Applikationssystem anlegen. Der Stent kann sich sonst vom Ballon lösen.
- Es sollten Führungskatheter mit einer Lumengröße verwendet werden, die für das Stentapplikationssystem geeignet sind. Siehe Abschnitt 1.1 (Produktkomponentenbeschreibung).

5.13.2 Implantation des Stents

- Zielgefäß mit einem Angioplastie-Ballon in einer geeigneten Größe vorlathieren. Wenn dies nicht durchgeführt wird, kann dies die Stentplatzierung erschweren und während dem Verfahren zu Komplikationen führen.
- Entfalten Sie den Ballon nicht, bevor er an der vorgesehenen Position im Gefäß liegt. Siehe Abschnitt 5.13.3 (Entfernen des Stentapplikationssystems)
- Die Implantation eines Stents kann zu einer Gefäßdissektion und einem akuten Gefäßverschluss führen, der zusätzliche Eingriffe (koronare Bypass-Operation, weitere Dilatation, Platzierung zusätzlicher Stents etc.) erforderlich macht.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung von mehr als einer Läsion pro Koronararterie mit HT Supreme™-Stents wurden nicht untersucht. In Fällen, in denen dies durchgeführt wird, wird empfohlen, dass der Stent zunächst in der distalen Läsion platziert wird, um die Gefahr eines Abstreifens während der Passage bereits entfalteter Stents zu minimieren.
- Die Implantation eines Stents kann die Durchgängigkeit eines Seitenastes gefährden.
- Den auf dem Produktetikett angegebenen garantierten Arbeitsdruck (RBP) nicht überschreiten. Siehe Abschnitt 13 (In Vitro-Compliance-Information) zur Informationen über die Compliance des Stents in Abhängigkeit vom Durchmesser. Zur Vermeidung von Überdruck wird die Verwendung eines Manometers empfohlen. Bei Anlegen eines Drucks, der höher als der auf dem Etikett angegebenen Nennberstdruck ist, kann dies zum Reißen des Ballons und zu Gefäßschäden oder Dissektion führen. Der Innendurchmesser des Stents sollte in etwa das 1,1-Fache des Referenzdurchmessers des Gefäßes betragen. Das Ausmaß der Ballonexpansion muss durch Röntgenbildgebung bestätigt werden.
- Ein nicht expandierter Stent kann nur einmal in den Führungskatheter zurückgezogen werden. Ein nicht expandierter Stent sollte nicht wieder in die Arterie eingeführt werden, wenn er einmal zurück in den Führungskatheter gezogen wurde. Eine wiederholte Bewegung in das und aus dem distalen Ende des Führungskatheters sollte nicht durchgeführt werden, da der Stent beschädigt werden kann, wenn der nicht entfaltete Stent zurück in den Führungskatheter gezogen wird.
- Sollte beim Zurückziehen des Ballonkatheters ein ungewöhnlicher Widerstand auftreten, müssen Stentapplikationssystem und Führungskatheter zusammen als Einheit zurückgezogen werden. Siehe Abschnitt 5.13.3 (Entfernen des Stentapplikationssystems).
- Auch wenn der Ballon des Stentapplikationssystems stabil genug ist, um den Stent zu entfalten, ohne zu reißen, kann ein zirkulärer Riss des Ballons distal des Stents vor der vollständigen Entfaltung des Stents dazu führen, dass der Ballon sich im Stent verfängt, so dass er chirurgisch entfernt werden muss. Im Falle eines Risses des Ballons ist dieser zurückzuziehen und gegebenenfalls ein neuer Ballonkatheter über den Führungsdraht einzuführen, um das Entfalten des Stents abzuschließen.
- Stellen Sie sicher, dass der Bereich, in dem der Stent implantiert wurde, die gesamte Läsion/Dissektion abdeckt, und dass zwischen Stents keine Lücken vorhanden sind.

5.13.3 Entfernen des Stentsystems

Sollte beim Zugang zu der Läsion oder beim Entfernen des Applikationssystems nach der Implantation des Stents ein ungewöhnlicher Widerstand auftreten, müssen Stentapplikationssystem und Führungskatheter zusammen als

Einheit zurückgezogen werden, indem die folgenden Schritte unter direkter Röntgendurchleuchtung durchgeführt werden:

- Prüfen Sie, dass der Ballon vollständig deflatiert wurde. Die Deflationsdauer beträgt für alle Größen nicht mehr als 20 Sekunden. Sollte beim Herausziehen des Applikationssystems ein ungewöhnlicher Widerstand auftreten, achten Sie besonders auf die Position des Führungskatheters. In einigen Fällen kann es erforderlich sein, den Führungskatheter leicht zurückzuziehen, um eine ungeplante Bewegung des Führungskatheters zu verhindern; in diesen Fällen sollte eine angiographische Darstellung des Koronargefäßes durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass dieses nicht verletzt wurde.
- Ziehen Sie das Applikationssystem NICHT in den Führungskatheter zurück.
- Positionieren Sie die proximalen Ballonmarkierungen knapp distal der Spitze des Führungskatheters.
- Schieben Sie den Führungsdraht in der Koronararterie so weit vor, wie es auf sichere Weise möglich ist.
- Ziehen Sie das hämostatische Drehventil an, um das Applikationssystem am Führungskatheter zu befestigen. Entnehmen Sie anschließend Führungskatheter und Applikationssystem als eine Einheit.
- Bei Nichtbefolgung dieser Schritte und dem Anwenden übermäßiger Kraft auf das Applikationssystem kann dies zu einem Verlust oder einer Beschädigung des Stents und/oder von Komponenten des Applikationssystems führen und/oder das Gefäßsystem verletzen. Es erforderlich ist, die Position des Führungsdrahtes für einen weiteren Zugang zur Arterie/Läsion beizubehalten; lassen Sie den Führungsdraht an seinem Platz und entfernen Sie alle anderen Systemkomponenten. Eine Stentbergung (Verwendung zusätzlicher Drähte, Schlingen und/oder Zangen) kann zu zusätzlichem Trauma des Gefäßsystems und/oder des arteriellen Gefäßzugangs führen. Mögliche Komplikationen sind u. a. Blutung, Hämatoembolie oder Pseudoaneurysma.

5.13.4 Nach dem Eingriff

- Um eine Beeinträchtigung der Stentplatzierung, -aposition, -geometrie und/oder -beschichtung zu vermeiden, muss besonders vorsichtig vorgegangen werden, wenn ein frisch entfalteter Stent mit einem intravaskulären Ultraschall (IVUS)-Katheter, einem koronaren Führungsdraht, einem Ballonkatheter oder einem Applikationssystem passiert werden soll.
- Nach dem Eingriff muss eine Antithrombozyttherapie durchgeführt werden. Siehe Abschnitt 5.2 (Antithrombozyttherapie vor und nach dem Eingriff). Patienten, die eine frühzeitige Beendigung der Antithrombozyttherapie erfordern, müssen sorgfältig auf kardiale Komplikationen überwacht werden. Die Antithrombozyttherapie sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes so bald wie möglich neu gestartet werden.
- Nach dem Eingriff kann an einem Patienten unter bestimmten Bedingungen eine MRT-Untersuchung sicher durchgeführt werden. Siehe Abschnitt 5.11 (Magnetresonanztomographie (MRT)), wenn nach dem Eingriff ein MRT erforderlich ist.

6. INFORMATIONEN ZUM MEDIKAMENT

6.1 Wirkungsweise

Sirolimus ist ein antiproliferatives Medikament, das an das FK506 bindende Protein 12 (FKBP12) bindet. Der dimere Rapamycin-FKBP12-Komplex inhibiert das Ziel von Rapamycin (mTOR). mTOR ist eines der wichtigsten regulatorischen Proteine, das den Zellstoffwechsel und das Zellwachstum teilweise durch die Hochregulierung des cyclinabhängigen Kinaseinhibitors p27 beeinflusst. Die Hochregulierung von p27 führt zur Inhibition des Fortschreitens des Zellkreislaufs an dem Übergang von der G1- zur S-Phase. Daher stoppen therapeutische Konzentrationen von Sirolimus die Zellteilung im späten G1-Stadium. Da dies vor dem Beginn der Mitose stattfindet, verursacht der Stopp bei G1 eine zytostatische statt einer zytotoxischen Inhibition des Zellwachstums. Die antiproliferativen Eigenschaften von Sirolimus machen es zu einem nützlichen Mittel, um das Risiko einer Restenose zu vermindern. In dieser Eigenschaft greift es in die Zellproliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen ein, sowie in die Proliferation von Entzündungszellen. Diese drei Zelltypen sind hauptsächlich für die neointimale Hyperplasie verantwortlich, die durch Gefäßverletzungen nach einer Stentimplantation verursacht wird.

6.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik (PK) von Sirolimus, das nach der Implantation eines HT Supreme™-Stent eluiert wird, wurde in Tieren untersucht. Die pharmakokinetischen Bestimmungen des Sirolimus im Vollblut,

die in Schweinemodellen durchgeführt wurden, sind in Tabelle 6 aufgeführt. 1. Die Abkürzung BLQ in der Tabelle steht für "unter der Bestimmungsgrenze".

Tabelle 6. 1 Pharmakokinetische Ergebnisse im Vollblut für den HT Supreme™ (ng/ml)

0 Min.	5 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	180 Min.
BLQ	1,35 ± 0,27	1,49 ± 0,23	1,39 ± 0,22	1,36 ± 0,23	1,39 ± 0,20
1 Tag		3 Tage		7 Tage	
0,156 ± 0,087		0,038 ± 0,059		<0,1	
14 Tage		28 Tage		60 Tage	
0,036 ± 0,056		BLQ		BLQ	
90 Tage		120 Tage		150 Tage	
0,094 ± 0,076		BLQ		BLQ	

Hinweis: Die Medikamentenspiegel im Blut wurden aus einem "n" von 6 bestimmt; BLQ < 0,1 ng/ml

Die Medikamentenspiegel, die im Vollblut nach der Stentimplantation nachgewiesen wurden, zeigen einen schnellen Anstieg nach 5 Minuten, wobei die Konzentration für mindestens 180 Minuten auf demselben Level blieb (1,35-1,39 ng/ml). Darauf folgte eine Abnahme auf 0,156 ng/ml am Tag 1 und unter die Bestimmungsgrenze (0,1 ng/ml) nach 60 Tagen. Insgesamt wurde eine Abnahme des Sirolimusspiegels im Blut um 90% am Tag 1 im Vergleich zu den ersten drei Stunden nach der Stentimplantation festgestellt. Während dieser PK-Studie erreichte der beobachtete maximale Sirolimuspiegel im Blut nie den therapeutischen Mindestwert von 3,0 ng/ml, der für eine effektive systemische Verabreichung erforderlich ist, um eine Organabstoßung bei Patienten zu verhindern. Das Verschwinden von Sirolimus aus dem Blutkreislauf nach der Stentimplantation sollte die systemische Wirkung und Nebenwirkungen begrenzen, die mit der langfristigen systemischen Verabreichung in therapeutischen Mengen assoziiert sind. Auch wenn nur eine eingeschränkte systemische Exposition gegenüber Sirolimus besteht, wurde in präklinischen Studien eine konsistente lokale arterielle Abgabe von Sirolimus aus dem Stent nachgewiesen.

6.3 Interaktionen mit Medikamenten oder anderen Substanzen

Aufgrund der eingeschränkten systemischen Exposition gegenüber Sirolimus nach der Implantation des Stents wurden keine formalen Medikamenten-Interaktionsstudien mit dem HT Supreme™-Stent durchgeführt. Siehe Abschnitt 5.8 (Medikamenteninteraktionen) und Abschnitt 6.2 (Pharmakokinetik). Jedoch sollte die Möglichkeit einer sowohl systemischen als auch lokalen Medikamenteninteraktion in der Gefäßwand für die Entscheidung berücksichtigt werden, den HT Supreme™-Stent bei einem Patienten einzusetzen, der ein Medikament einnimmt, bei dem Interaktionen mit Sirolimus bekannt sind. Die Menge des nach einer Implantation des HT Supreme™-Stents im Blutkreislauf befindlichen Medikaments ist wesentlich geringer als die, die mit oralen Dosen erreicht wird. Sirolimus wird vom Zytochrom P450 3A4 (CYP3A4) in Darmwand und Leber umfassend metabolisiert und wird aus Enterozyten des Dünndarms durch P-Glycoprotein (P-gp) ausgeschieden. Die Absorption und nachfolgende Ausscheidung von systemisch aufgenommenem Sirolimus wird deshalb u. U. von Medikamenten beeinflusst, die sich auf diese Proteine auswirken. Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp können die Sirolimuspiegel ansteigen lassen, während Induktoren von CYP3A4 und P-gp die Sirolimuspiegel vermindern können. Die pharmakokinetische Interaktion zwischen oral verabreichtem Sirolimus und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wird nachfolgend besprochen. Es wurden keine offiziellen Studien zur Medikamenteninteraktion mit anderen Medikamenten als den nachfolgend beschriebenen durchgeführt.

6.4 Ketoconazol

Die Verabreichung von Ketoconazol in verschiedenen Dosen beeinflusste die Absorptionsgeschwindigkeit und -menge sowie die Sirolimus-Exposition nach der Verabreichung einer oralen Sirolimus-Formulierung stark, wie es jeweils durch den Anstieg der C_{max}, t_{max} und AUC um das 4,3-fache, um 38% und um das 10,9-fache gezeigt wird. Jedoch veränderte sich die terminale t_{1/2} von Sirolimus nicht. Als Einzeldosis beeinflusste Sirolimus nicht die Steady State Konzentration von Ketoconazol nach 12 Stunden. Es wird empfohlen, Sirolimus in Lösungs- oder Tablettenform oral nicht gleichzeitig mit Ketoconazol zu verabreichen.

6.4.1 Rifampicin

Eine zuvor erfolgte Behandlung von 14 gesunden Freiwilligen mit mehreren Dosen Rifampicin zu 600 mg täglich über 14 Tage, gefolgt von einer einzelnen Dosis von 20 mg Sirolimus, erhöhte den Abbau der oralen Dosis wesentlich, nämlich um das 5,5-Fache (Bereich = 2,8 bis 10), was eine mittlere Abnahme der AUC und C_{max} jeweils um 82% und 71% bedeutet. Bei Patienten, bei denen Rifampicin

indiziert ist, sollten alternative therapeutische Mittel in Erwägung gezogen werden, die ein geringeres Enzyminduktionspotential aufweisen.

6.4.2 Diltiazem

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 10 mg Sirolimus als Lösung zum Einnehmen und 120 mg Diltiazem an 18 gesunde Freiwillige beeinflusste wesentlich die Bioverfügbarkeit von Sirolimus. Die C_{max} , t_{max} , und AUC von Sirolimus stiegen jeweils um das 1,4-, 1,3-, und 1,6-fache an. Sirolimus beeinflusste nicht die Pharmakokinetik von Diltiazem oder dessen Stoffwechselprodukten Desacetyldiltiazem und Desmethylidiltiazem.

6.4.3 Cyclosporin

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Einzeldosen von Cyclosporin und Sirolimus wurden für zwei orale Sirolimus-Formulierungen in Studien untersucht, an denen 24 gesunde Freiwillige teilnahmen. Im Vergleich zu den Ergebnissen, die bei der oralen Verabreichung von Sirolimus alleine erzielt wurden, erhöhte die orale Verabreichung von 10 mg Sirolimus 4 Stunden nach einer Einzeldosis von 300 mg Cyclosporin die mittlere AUC von Sirolimus um 33% bis 80% und erhöhte die mittlere C_{max} von Sirolimus um 33% bis 58%, abhängig von der jeweiligen Sirolimus-Formulierung. Die Halbwertszeit von Sirolimus wurde nicht wesentlich beeinflusst. Die mittlere AUC und die mittlere C_{max} von Cyclosporin wurden nicht wesentlich beeinflusst.

6.4.4 Arzneimittel, die ohne eine Anpassung der Dosis gleichzeitig verabreicht werden können

Es wurden in Studien keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Medikamenteninteraktionen der nachfolgend aufgeführten Medikamente in Verbindung mit oral verabreichtem Sirolimus beobachtet. Sirolimus kann mit diesen Arzneimitteln gleichzeitig ohne eine Anpassung der Dosis verabreicht werden.

- Aciclovir
- Digoxin
- Glyburid
- Nifedipin
- Norgestrel/Ethinylestradiol
- Prednisolon
- Sulfamethoxazol/Trimethoprim

6.4.5 Andere Medikamenteninteraktionen

Medikamente, die die Konzentrationen von Sirolimus im Blut erhöhen können, sind unter anderem:

- Calciumkanalblocker: Nicardipin, Verapamil.
- Antimykotika: Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol.
- Makrolid-Antibiotika: Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin.
- Prokinetische Magen-Darm-Präparate: Cisaprid, Metoclopramid.
- Andere Arzneimittel: Bromocriptin, Cimetidin, Danazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir).

Medikamente, die die Konzentrationen von Sirolimus im Blut vermindern können, sind unter anderem:

- Antiepileptika: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin.
- Antibiotika: Rifabutin, Rifapentin.

Diese Listen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wenn Medikamente oder andere Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, zeitgleich mit der Implantation des HT Supreme™-Stents verabreicht werden, sollte man Vorsicht walten lassen.

6.4.6 Grapefruitsaft

Grapefruitsaft verlangsamt den durch CYP3A4 vermittelten Metabolismus von Sirolimus.

6.4.7 Pflanzliche Präparate

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) induziert CYP3A4 und P-Glycoprotein. Da Sirolimus ein Substrat sowohl für das Zytochrom CYP3A4 als auch für das P-Glycoprotein ist, besteht die Möglichkeit, dass die Verwendung von Johanniskraut bei Patienten, denen der HT Supreme™-Stent eingesetzt wird, zu verminderten Sirolimusspiegeln führen kann.

6.4.8 Impfungen

Immunsuppressiva können die Reaktion auf eine Impfung beeinflussen. Daher kann eine Impfung für eine gewisse Zeit nach dem Einsetzen eines HT Supreme™-Stents weniger wirksam sein. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden

werden; Lebendimpfstoffe können unter anderem Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln, orale Polio-Impfstoffe, BCG, Gelbfieber, Windpocken und Typhus Ty21a einschließen.

6.4.9 Labortests zu Medikamenteninteraktionen

Es wurden keine Studien zu den Interaktionen von Sirolimus mit den üblichen klinischen Labortests durchgeführt.

6.5 Karzinogenität, Genotoxizität, und Reproduktionstoxizität

Alle Komponenten des HT Supreme™-Stents wurden zuvor auf anderen Herzmedikamenten eluierenden Stents verwendet. Die für die Stentplattform verwendete Kobalt-Chrom-Legierung ist das üblicherweise für die meisten Koronarstents verwendete Material. Der HT Supreme™-Stent weist eine ähnliche Menge Sirolimus wie der zuvor auf den Markt gebrachte Sirolimus eluierende Stent Cypher® auf. Das Polybutylmethacrylat- (PBMA-) Polymer der Basischicht ist dasselbe wie das für den medikamenteneluierenden Stent Cypher® und ebenso für die medikamenteneluierenden Stents Xience®, Promus™, und Endeavor Resolute® verwendete. Das biologisch abbaubare Poly (lactid-co-glycolid) (PLGA) der Oberschicht wird ebenso für den Synergy®-Stent verwendet.

Daher wurden zu einem früheren Zeitpunkt Tests für diese Stents durchgeführt, die ebenso auf den HT Supreme™-Stent anwendbar sind.

Der HT Supreme™-Stent wurde in drei unterschiedlichen Testsystemen auf Genotoxizität untersucht: Dem Ames-Bakterien-Rückmutationstest, dem In-vitro-Maus-Lymphomtest und dem In-vivo-Maus-Mikrokrertest. Die Ergebnisse dieser Tests zeigen, dass der HT Supreme™-Stent weder mutagen noch klastogen ist.

Die Sirolimus-Komponente des HT Supreme™-Stents wurde auf ihre potentielle Karzinogenität und Reproduktionstoxizität in Bezug auf ihre Verwendung in weitaus höheren Dosen als bei einem Immunsuppressivum untersucht. Diese Daten liegen als Teil des Rapamune®-Produkttests vor. Studien zur Karzinogenität wurden in weiblichen Mäusen sowie männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt. In der über 86 Wochen durchgeführten Studie mit weiblichen Mäusen mit Dosierungen von 0, 12,5, 25 und 50/6 mg/kg/Tag (mit verringerter Dosis von 50 auf 6 mg/kg/Tag in Woche 31 aufgrund einer durch die Immunsuppression ausgelösten Infektion) wurde ein statistisch signifikanter Anstieg maligner Lymphome bei allen Dosierungen (etwa die 86- bis 357-fache für den Menschen empfohlene maximale Dosis [MRHD]) im Vergleich zu Kontrollen festgestellt. In der über 104 Wochen durchgeführten Studie mit Ratten mit Dosierungen von 0, 0,05, 0,1, und 0,2 mg/kg/Tag wurde eine erhöhte Inzidenz von testikulärem Adenom in den Gruppen mit 0,1 und 0,2 mg/kg/Tag (etwa die 1,4 bis 2,9-fache MRHD) festgestellt.

Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit der weiblichen Ratten nach der Verabreichung von Sirolimus mit Dosierungen bis zu 0,5 mg/kg (etwa die 7-fache MRHD) konnten nicht nachgewiesen werden. Bei männlichen Ratten wurde kein wesentlicher Unterschied der Fruchtbarkeitsrate im Vergleich zu Kontrollen mit einer Dosierung von 2 mg/kg (etwa die 28-fache MRHD) festgestellt. Verminderungen des Hodengewichts und/oder histologische Läsionen (z. B. Tubulusatrophien und tubuläre Riesenzellen) wurden bei Ratten bei Dosierungen von 0,65 mg/kg (etwa die 9-fache MRHD) und höher und in einer Studie mit Affen bei 0,1 mg/kg (etwa die 1,4-fache MRHD) und höher beobachtet. Die Spermienzahl war bei männlichen Ratten nach der Verabreichung von Sirolimus über 13 Wochen mit einer Dosierung von 6 mg/kg (etwa die 85-fache MRHD) vermindert, verbesserte sich jedoch nach 3 Monaten, nachdem Sirolimus nicht mehr verabreicht wurde.

Basierend auf diesen Daten sowie der Tatsache, dass sehr viel höhere Dosen von Sirolimus systemisch als Immunsuppressivum verabreicht wurden, wird nicht erwartet, dass der Gesamtwirkstoffgehalt des HT Supreme™-Stents langfristige unerwünschte Nebenwirkungen, einschließlich Karzinogenität, verursachen würde. Weder bei dem Polymer der Basisbeschichtung noch dem der Oberbeschichtung gibt es basierend auf der veröffentlichten Literatur Anzeichen für Genotoxizität, Karzinogenität oder Reproduktionstoxizität. Da sie bisher sicher in klinischen Anwendungsbereichen als Beschichtungen für andere medikamenteneluierende Stents verwendet wurden, legt dies nahe, dass sie keine langfristigen genotoxischen Auswirkungen haben dürften. Das PBMA-Polymer ist eine permanente Beschichtung, und das PLGA-Polymer zersetzt sich in Milchsäure und Glykolsäure, zwei natürlich vorkommende Verbindungen, die leicht durch normale Stoffwechsellvorgänge zu Kohlenstoffdioxid und Wasser metabolisiert werden.

6.6 Schwangerschaft

Schwangerschaft „Kategorie C“: Es liegen keine kontrollierten Studien für die Verwendung von Sirolimus oder den HT Supreme™-Stents bei Schwangeren vor. In Studien an

Kaninchen konnten keine Auswirkungen von Sirolimus auf die Entwicklung bei maternaltoxischen Dosen von 0,05 mg/kg/Tag (etwa die 3-fache Dosis der durch einen Stent freigesetzten Dosis, der mit 285µg Sirolimus beschichtet ist, angepasst an die Körperoberfläche) festgestellt werden. Vor der Implantation eines HT Supreme™-Stentsystems sollte eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung begonnen und diese bis zu einem Jahr nach der Implantation weiter fortgeführt werden. Der HT Supreme™-Stent sollte während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der potentielle Nutzen höher als die potentiellen Risiken ist.

6.7 Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sirolimus in die Muttermilch übergeht. Ebenso wurden die pharmakokinetischen Profile und Sicherheitsprofile von Sirolimus bei Säuglingen bislang nicht bestimmt. Folglich sollten Mütter auf mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen von Sirolimus für Säuglinge aufmerksam gemacht werden. Vor einer Implantation eines HT Supreme™-Stents ist abzuwägen, ob das Stillen eingestellt oder ein alternativer perkutaner Koronareingriff angewendet werden sollte.

7. ÜBERBLICK ÜBER KLINISCHE STUDIEN

Aktuell gibt es zwei abgeschlossene und drei laufende randomisierte prospektive Studien zum HT Supreme™-Stent der 2. Generation. Die in Europa durchgeführte PIONEER I-Studie (170 Teilnehmer) ist abgeschlossen, und es liegen Folgedaten über 3 Jahre vor. Die weltweit angelegten PIONEER II, PIONEER II-OCT und PIONEER III-Studien werden aktuell noch durchgeführt.

7.1 Die PIONEER I-Studie

Die PIONEER I-Studie ist eine in Europa durchgeführte prospektive, multizentrische, randomisierte, zum ersten Mal am Menschen durchgeführte Studie, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Sirolimus-eluierenden Stents mit biologisch abbaubarem Polymer HT Supreme™-DES-System mit dem Resolute Integrity Zotarolimus-Stent mit beständigem Polymer bei Patienten mit koronaren de-novo-Läsionen zu vergleichen. Die 1:1 randomisierte einfachblinde klinische Studie PIONEER I wurde in 14 Zentren für interventionelle Kardiologie in den Niederlanden, Belgien, Spanien und Portugal durchgeführt. Die klinische Nachbeobachtung erfolgte 1, 9, 24 und 36 Monate nach der Implantation des Stents. Eine angiographische Beurteilung (QCA) wurde bei allen Patienten zu Studienbeginn (vor oder nach dem Eingriff) und nach 9 Monaten durchgeführt. Die Teilnehmer ("n" = 170), die an einer dokumentierten stabilen oder instabilen Angina oder stummen Ischämie litten, wurden maximal zwei de-novo-Läsionen in nativen Koronararterien aufweisen, die sich in zwei unterschiedlichen epikardialen Gefäßen befanden. Der primäre Endpunkt der Studie war der späte Lumenverlust (LLL) 9 Monate nach der Implantation des Stents, beurteilt durch Offline-QCA.

Die Studie ist hinsichtlich des primären Endpunkts einschließlich einer klinischen Nachbeobachtung über 3 Jahre abgeschlossen.

7.2 Die PIONEER II-Studie

Die PIONEER II-Studie ist eine prospektive, multizentrische klinische Studie, die in China durchgeführt wird, um die Sicherheit und Wirksamkeit des Sirolimus-eluierenden Stents mit biologisch abbaubarem Polymer, HT Supreme™ DES, in Patienten mit de-novo-Läsionen nachzuweisen. Es handelt sich um eine zweiarmlige Studie: Der erste Arm ist eine randomisierte Kontrollstudie, die den HT Supreme™ DES mit dem BuMA der ersten Generation als Kontrolle vergleicht. Der primäre Endpunkt ist der QCA-basierte späte Lumenverlust nach 9 Monaten. Der zweite Arm wurde dient der Erhebung der objektiven Leistungskriterien (OPC) mit Target Lesion Failure nach 1 Jahr als primärem Endpunkt. Alle Teilnehmer werden über 5 Jahre klinisch nachverfolgt. Die Rekrutierung der Patienten in die PIONEER II-Studie sowohl für den RCT- als auch für den OPC-Arm wurde in 2018 abgeschlossen; die angiographische QCA-Nachkontrolle nach 9 Monaten und die klinische Nachkontrolle nach 1 Jahr werden derzeit durchgeführt. Bis dato liegen keine Daten vor.

7.3 Die PIONEER II-OCT-Studie

PIONEER II OCT ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte Studie, die den HT Supreme™-Stent mit dem Xience™-Stent hinsichtlich der Neointimabildung nach 1 und 2 Monaten unter Verwendung der optischen Kohärenztomographie(OCT-)Bildgebung nach einer Stentimplantation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und hohem Blutungsrisiko vergleicht.

Die Studie zielt darauf ab, OCT-Bilddaten des HT Supreme™-Stents im Vergleich zu der mit beständigem Polymer beschichteten Xience™-Stentfamilie zu liefern, um einen Nachweis der frühzeitigen Einheilung des HT Supreme™-Stents basierend auf der OCT-Bildgebungstechnologie zu erhalten. Der primäre Endpunkt ist die der Anteil der von Gewebe bedeckten Stentstreben (rate of strut coverage) nach 1 oder 2 Monaten.

Insgesamt wurden 82 Patienten für die PIONEER II-OCT-Studie an 8 Standorten in China rekrutiert, von denen 75 tatsächlich eine Nachuntersuchung mit OCT erhalten haben: 16 Patienten (mit insgesamt 18 Läsionen) wurden für die Behandlung mit dem HT Supreme-Stent und 15 Patienten (mit insgesamt 17 Läsionen) für die Behandlung mit dem Xience-Stent in Kohorte 1 randomisiert mit einer OCT-Analyse nach 1 Monat; 21 Patienten (mit insgesamt 21 Läsionen) wurden für die Behandlung mit dem HT Supreme-Stent und 23 Patienten (mit insgesamt 28 Läsionen) für die Behandlung mit dem Xience-Stent in Kohorte 2 randomisiert mit einer OCT-Analyse nach 2 Monaten.

Die Ergebnisse der OCT-Nachkontrolle nach 1 Monat (Kohorte 1) zeigten, dass der Prozentsatz der Strebenbedeckung in der HT Supreme-Gruppe wesentlich höher war als in der Xience-Gruppe (83,8% vs. 73,0%, $P_{\text{Superiorität}} = 0,037$), wobei die mittlere Neointimalfläche bei der HT Supreme-Gruppe im Vergleich zu der Xience-Gruppe größer war (0,63 mm² vs. 0,36 mm², $P=0,008$).

Die Ergebnisse der OCT-Nachkontrolle nach 2 Monaten (Kohorte 2) zeigten, dass der Prozentsatz der Strebenüberdeckung in der HT Supreme-Gruppe höher war als in der Xience-Gruppe (80,3% vs. 73,3%, $P_{\text{Nichtunterlegenheit}} = 0,006$), wobei auch die mittlere Neointimalfläche bei der HT Supreme-Gruppe im Vergleich zu der Xience-Gruppe größer war (0,63 mm² vs. 0,49 mm², $P=0,16$).

7.4 Die PIONEER III-Studie

Die PIONEER III-Studie ist eine prospektive, multizentrische klinische Studie, die in den Vereinigten Staaten, Kanada, Japan und Europa durchgeführt wird. Mit der PIONEER III-Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit des HT Supreme-Stents in Patienten mit de-novo-Läsionen in nativen Koronararterien im Vergleich zu den Stents der Xience/Promus-Familie beurteilt werden. Die primäre Analyse ist ein Nichtunterlegenheitstest, der den HT Supreme DES mit dem Durable Polymer coated Everolimus Eluting Stent (DP EES) vergleicht, wobei als primärer Endpunkt hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit Target Lesion Failure nach 12 Monaten. Insgesamt werden 1632 Patienten (2:1-Randomisierung der HT Supreme- vs. der Kontrollgruppe) an bis zu 100 Standorten weltweit rekrutiert.

Die Rekrutierung der Patienten in die PIONEER III-Studie wurde in 2019 abgeschlossen, 1 Jahr werden derzeit durchgeführt.

Die Studie ist noch in der Rekrutierungsphase. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine Daten vor.

8. MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN/ KOMPLIKATIONEN

Die folgenden Nebenwirkungen oder Komplikationen können mit der Anwendung von Koronarstents, intravaskulärem Ultraschall (IVUS) oder perkutaner Koronarintervention (PCI) verbunden sein:

- Allergische Reaktionen (auf Kontrastmittel, Antithrombozytentherapie, Material des Stentsystems, Medikamente oder die Polymerbeschichtung);
- Arrhythmie;
- Aneurysma;
- Koronararterienspasmen;
- Tod;
- Dissektion;
- Nicht erfolgte Entfaltung des Stents;
- Blutung, die eine Transfusion erfordert;
- Hypotension/Hypertension;
- Unvollständige Stentapposition;
- Infektion und Schmerzen am Gefäßzugang;
- Stentembolisation.

Das Auftreten der oben genannten Komplikationen kann zur erneuten Durchführung einer Katheteruntersuchung und/oder eines perkutanen Koronargegriffs oder zu einem Myokardinfarkt, einer Bypass-Notoperation oder dem Tod führen. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen/Komplikationen können unter anderem mit der Anwendung von Sirolimus verbunden sein:

- Unnormale Leberfunktionstests;
- Anämie;
- Diarrhö;
- Hypercholesterinämie;
- Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen
- Hypertriglyceridämie;
- Infektionen;
- Leukopenie;

- Nierenversagen;
- Pseudoaneurysma;
- Thrombozytopenie.

Die Nebenwirkungen/Komplikationen des Polymers des HT Supreme™-Stents unterschieden sich nicht von denen anderer Stentbeschichtungen und können unter anderem die folgenden einschließen:

- Allergische Reaktion
- Fokale Entzündung am Ort der Stentimplantation
- Restenose der gestenteten Arterie

Es können weitere Nebenwirkungen auftreten, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht abzusehen sind.

9. INDIVIDUALISIERUNG DER BEHANDLUNG

Siehe ebenso Abschnitt 5 (Vorsichtsmaßnahmen). Die Risiken und Vorteile müssen individuell für jeden Patienten vor der Verwendung des HT Supreme™-Stentsystems abgewogen werden. Zu den Faktoren, die für die Patientenauswahl berücksichtigt werden müssen, gehört eine Beurteilung des Risikos einer längeren Gerinnungshemmung. Das Einsetzen von Stents sollte im Allgemeinen bei Patienten vermieden werden, bei denen ein erhöhtes Risiko von Blutungen besteht (z. B. Patienten mit einer nicht lange zurückliegenden Gastritis oder einem Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür). In Kombination mit dem HT Supreme™-Stent sollten antithrombozytäre Medikamente verwendet werden. Ärzte sollten die aktuell geltenden ACC/AHA/SCAI-Richtlinien befolgen, wie in Abschnitt 5.2 (Antithrombozyten-Behandlungsplan) beschrieben. Zur Erstellung einer auf den Patienten abgestimmten Antithrombozytentherapie/Antikoagulationstherapie sind grundsätzlich die spezifischen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten zu berücksichtigen.

Die Größe des HT Supreme™-Stents ist so auszuwählen, dass er zu der jeweiligen Koronar Anatomie des Patienten passt. Die richtige Größenauswahl für das Produkt (Durchmesser und Länge) liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Die beschriebenen Risiken und Vorteile müssen individuell für jeden Patienten vor der Verwendung des HT Supreme™-Stentsystems abgewogen werden. Komorbiditäten, die das Risiko schlechter Primärergebnisse nach der PCI oder das Risiko einer Bypass-Notoperation erhöhen, sind zu prüfen und mit zu berücksichtigen.

10. PATIENTENBERATUNG UND PATIENTENINFORMATION

Ärzte sollten bei der Beratung von Patienten zu diesem Produkt die folgenden Punkte beachten:

- Besprechen Sie die mit der Stentplatzierung verbundenen Risiken.
- Besprechen Sie die mit einem Sirolimus-eluierenden Stent verbundenen Risiken.
- Besprechen Sie die Risiken einer frühzeitigen Beendigung der Antithrombozytentherapie.
- Besprechen Sie die Risiken einer späteren Stentthrombose bei der Verwendung eines medikamentenelulierenden Stents mit Patienten, die zu entsprechenden Risikogruppen gehören.
- Besprechen Sie die spezifischen Nutzen und Risiken für den jeweiligen Patienten.
- Besprechen Sie die Veränderungen des Lebensstils sowohl für die Zeit unmittelbar nach dem Verfahren als auch in langfristiger Hinsicht.

Für dieses Produkt sind die folgenden Patientenbroschüren erhältlich:

- Ein Patientenratgeber, der Informationen zu koronaren Herzerkrankungen, dem Implantationsverfahren und dem HT Supreme™-Stentsystem enthält (dieser wird dem Arzt zur Verfügung gestellt)
- Eine Stentimplantationskarte, die sowohl Patienteninformationen als auch Informationen zum Stentimplantat umfasst (liegt der Packung bei)

11. LIEFERUNG

- Steril: Dieses Produkt wurde mit Elektronenbestrahlung sterilisiert. Nicht pyrogen. Das Produkt ist für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht sterilisieren. Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.
- Inhalt: Ein (1) HT Supreme™-Stentsystem und eine (1) Stent-Implantatkarte.
- Lagerung: In der Originalverpackung an einem trockenen, dunklen, kühlen Ort lagern. Zwischen 10°C und 30°C lagern.
- Entsorgung: Nach Gebrauch ist das Produkt und seine Verpackung

gemäß den Standardverfahren, die durch das Krankenhaus, Behörden und/oder die Kommunalverwaltung vorgeschrieben werden, zu entsorgen.

12. BEDIENUNGSANLEITUNG

Bereiten Sie den Führungskatheter und den Führungsdraht gemäß den Anweisungen des Herstellers vor. Das HT Supreme™-Stentsystem kann mit 0,36-mm-(0,014 inch-)Führungsdrähten verwendet werden. Siehe das Produktetikett oder Abschnitt 12.2 (Erforderliche Materialien) zur Kompatibilität spezifischer Führungskatheter.

12.1 Inspektion vor dem Gebrauch

- Überprüfen Sie vor dem Öffnen sorgfältig die sterile Verpackung und vergewissern Sie sich, dass die sterile Hülle nicht beschädigt wurde. Nicht verwenden, falls Beschädigungen der sterilen Verpackung erkennbar sind.
- Reißen Sie den Folienbeutel auf und entnehmen Sie den innen liegenden Beutel. Hinweis: Die Außenfläche des Folienbeutels ist NICHT steril. Nur der Inhalt des Folienbeutels kann als steril angesehen werden.
- Das HT Supreme™-Stentsystem vorsichtig aus der Packung nehmen und vor dem Gebrauch auf Verbiegungen, Knicke und andere Schäden überprüfen. Sicherstellen, dass sich der Stent zwischen den röntgendichten Ballonmarkierungen befindet. Nicht verwenden, falls irgendwelche Defekte erkennbar sind. Grundsätzlich den Stent nicht mit den Fingern manipulieren, berühren oder handhaben, da dies eine Beschädigung der Beschichtung sowie eine Verunreinigung oder Loslösung des Stents vom Applikationsballon bewirken kann.

Hinweis: Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Verwendung des HT Supreme™-Stentsystems der proximale Edeltahlschaft verbogen oder geknickt wird, darf der Katheter nicht weiter verwendet werden.

12.2 Erforderliche Materialien

- Führungskatheter mit einem minimalen Innendurchmesser von 1,42 mm (5 Fr/0,056 in.)
- Spritze (10 cc – 20 cc)
- Heparinisierte physiologische Kochsalzlösung
- Führungsdraht mit einem maximalen Außendurchmesser von 0,36 mm (0,014 in.)
- Rotierendes Hämostaseventil mit geeignetem Mindest-Innendurchmesser (0,096 in. [2,44 mm])
- Kontrastmittel, zu gleichen Teilen (1:1) mit heparinisierte physiologische Kochsalzlösung (HepNS) verdünnt
- Inflationsgerät;
- Torquer;
- Dreivegehanh;
- Katheter zur Vodilatation
- Führungsdraht-Einführhilfe
- Geeignete arterielle Schleuse
- Geeignete Antikoagulanzen und Antithrombotika

12.3 Vorbereitung

12.3.1 Entfernen der Verpackung

Hinweis: Die Außenfläche des Folienbeutels ist NICHT steril. Nur der Inhalt des Folienbeutels kann als steril angesehen werden.

1. Das Applikationssystem zur Vorbereitung vorsichtig aus seinem Schutzschlauch nehmen. Während des Entfernens nicht biegen oder knicken.
2. Den Mandrin und die Stentschutzhülle entfernen. Hierzu den Katheter knapp proximal des Stents (an der proximalen Ballonverbindungsstelle) fassen. Mit der anderen Hand den Stentschutz fassen und vorsichtig distal entfernen. Falls beim Entfernen von Mandrin und Stenthülle ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren ist, das Produkt nicht verwenden und durch ein anderes ersetzen. Das unbenutzte Produkt gemäß Anweisungen zurückgeben.

12.3.2 Spülen des Führungsdrahtlumens

Das Führungsdrahtlumen mit heparinisierte Kochsalzlösung (HepNS) spülen, bis Flüssigkeit aus der Austrittskerbe des Führungsdrahts austritt.

Hinweis: Der Stent darf beim Spülen des Führungsdrahtlumens nicht manipuliert werden, da seine Platzierung auf dem Ballon hierdurch beeinträchtigt werden kann.

12.3.3 Vorbereitung des Applikationssystems

1. Inflationsgerät/Spritze mit verdünntem Kontrastmittel füllen.
2. Inflationsgerät/Spritze am Sperrhahn, dann diesen am Inflationsanschluss des Produkts anbringen. Den Hypotube des Produkts beim Anschließen an das Inflationsgerät bzw. die Spritze nicht biegen.
3. Applikationssystem mit nach unten weisender Spitze vertikal ausrichten.
4. Sperrhahn zum Applikationssystem öffnen und 30 Sekunden aspirieren; zum Füllen mit Kontrastmittel den Druck wieder auf neutral bringen.
5. Sperrhahn zum Applikationssystem schließen und sämtliche Luft aus dem Inflationsgerät bzw. der Spritze entfernen.
6. Schritte 3 bis 5 wiederholen, bis die gesamte Luft entfernt ist. Das Produkt nicht verwenden, falls weiterhin Luftblasen vorliegen.
7. Falls eine Spritze verwendet wurde, jetzt ein vorbereitetes Inflationsgerät an den Sperrhahn anschließen.
8. Sperrhahn zum Applikationssystem öffnen.
9. System auf neutral belassen.

Hinweis: Beim Einführen des Applikationssystems in das Gefäß keinen negativen Druck am Applikationssystem anlegen. Der Stent kann sich sonst vom Ballon lösen.

Hinweis: Falls Luftblasen im Schaft sichtbar sind, Schritte 3 bis 5 des Abschnitts 12.3.3 (Vorbereitung des Applikationssystems) wiederholen, um eine ungleichmäßige Stentexpansion zu verhindern.

12.3.4 Applikation

1. Bereiten Sie den arteriellen Zugang gemäß den Standardverfahren vor.
2. Dilatieren Sie die Läsion mit einem PTCA-Katheter mit einer geeigneten Länge und einem geeigneten Durchmesser für das zu behandelnde Gefäß bzw. die zu behandelnde Läsion vor. Beschränken Sie die Länge der mit dem PTCA-Ballon erzielten Verdilatation, um Gefäßverletzungen außerhalb des Bereichs des HT Supreme™-Stents zu vermeiden.

Hinweis: Der angegebene Stentdurchmesser bezeichnet den Innendurchmesser des entfalteten Stents.

3. Neutralen Druck auf das am Applikationssystem angebrachte Inflationsgerät aufrechterhalten. Das rotierende Hämstaseventil so weit wie möglich öffnen.
4. Das Applikationssystem auf den proximalen Teil des Führungsdrachts auffädeln, wobei die Führungsdrahtposition in der Zielläsion beibehalten wird.
5. Das Applikationssystem vorsichtig in den Führungskatheter und dann über den Führungsdraht zur Zielläsion vorschieben. Wenn ein Rapid Exchange- (RX-) System verwendet wird, den Hypotube unbedingt gerade halten. Vor dem Vorschieben des Stentsystems in die Koronararterie die Stabilität des Führungskatheters sicherstellen.

Hinweis: Falls ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren ist, bevor der Stent aus dem Führungskatheter austritt, nicht mit Gewalt vorschieben. Widerstand kann auf ein Problem hinweisen und die Anwendung übermäßiger Kraft führt ggf. zur Beschädigung oder Dislokation des Stents. Die Führungsdrahtposition in der Läsion beibehalten und Applikationssystem und Führungskatheter als Einheit entfernen.

6. Das Applikationssystem unter direkter Röntgenschleuchtung über den Führungsdraht zur Zielläsion vorschieben. Mit den röntgengichtigen Ballonmarkierungen den Stent in der Läsion positionieren. Die Stentposition angiographisch bestätigen. Falls die Position des Stents nicht optimal ist, muss der Stent vorsichtig umpositioniert oder entfernt werden (siehe Abschnitt 5.13.3 (Entfernen des Stentapplikationssystems)). Die Ballonmarkierungen geben sowohl die Stentränder als auch die Ballonschultern an. Der Stent darf nicht expandiert werden, wenn er nicht richtig in der Zielläsion positioniert ist.

Hinweis: Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt beim Gefäßzugang oder Entfernen des Applikationssystems nach der Implantation des Stents ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren sein, muss das gesamte System als eine Einheit entfernt werden. Siehe Abschnitt 5.13.3 (Entfernen des Stentapplikationssystems) für spezifische Anweisungen zum Entfernen des Applikationssystems.

7. Das rotierende Hämstaseventil schließen. Der Stent kann nun entfaltet werden.

12.4 Verfahren zur Stententfaltung

VORSICHT: Siehe Tabelle 13.1 HT Supreme™-Stent Compliance-Inflationsdruck vs. Innendurchmesser des Stents.

1. Vor der Entfaltung anhand der röntgengichtigen Ballonmarkierungen

die richtige Stentposition relativ zur Zielläsion erneut bestätigen.

2. Den Stent langsam entfalten, indem in Schritten von 2 atm in Intervallen von jeweils 5 Sekunden Druck am Applikationssystem angelegt wird, bis der Stent vollständig expandiert ist. In der Regel wird ein anfänglicher Entfaltungsdruck angestrebt, bei dem der Stentinnendurchmesser etwa 1,1 mal so groß wie der Referenzgefäßdurchmesser ist (Siehe Tabelle 13.1). Druck 30 Sekunden lang aufrechterhalten. Falls erforderlich, kann der Druck im Applikationssystem nochmals bzw. weiter erhöht werden, um eine vollständige Apposition des Stents an der Arterienwand sicherzustellen. Den auf der Verpackung angegebenen garantierten Arbeitsdruck (RBP) von 18 atm für Durchmesser von 2,25 mm bis 3,50 mm und 16 atm für Durchmesser von 4,0 mm nicht überschreiten.
3. Die gesamte Läsion und den mit dem Ballon behandelten Bereich (einschließlich Dissektionen) mit dem HT Supreme™-Stent abdecken, wobei gesundes Gewebe proximal und distal der Läsion ebenfalls ausreichend durch den Stent abgedeckt sein muss.
4. Den Ballon deflatieren, indem 30 Sekunden lang am Inflationsgerät aspiriert wird. Die vollständige Deflation des Ballons bestätigen, bevor versucht wird, das Applikationssystem zu bewegen. Falls beim Zurückziehen des Stentapplikationssystems ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren ist, besonders auf die Position des Führungskatheters achten.
5. Mithilfe von standardmäßigen Angiographietechniken Stentposition und -entfaltung bestätigen. Für optimale Ergebnisse muss das gesamte stenotische Arteriensegment vom Stent abgedeckt sein. Die Stentexpansion muss mittels Röntgenschleuchtung visualisiert werden, um den optimalen expandierten Stentdurchmesser im Vergleich zum proximalen und distalen Koronararteriendurchmesser richtig beurteilen zu können. Der Stent muss für eine optimale Expansion vollständig an der Arterienwand anliegen. Die Stentapposition sollte mittels routinemäßiger Angiographie oder intravaskulären Ultraschalls (IVUS) überprüft werden.
6. Falls der Durchmesser des expandierten Stents in Bezug auf den Durchmesser des Referenzgefäßes noch nicht ausreicht, kann ein größerer Ballon benutzt werden, um den Stent weiter zu expandieren. Falls die erste angiographische Darstellung suboptimal ist, kann der Stent mithilfe eines dünnen, unnachgiebigen Hochdruck-Balondilatationskatheters weiter expandiert werden. Falls dies erforderlich ist, sollte das gestentete Segment erneut vorsichtig mit einem prolabierten Führungsdraht passiert werden, um eine Beeinträchtigung der Stentgeometrie zu vermeiden. Entfaltete Stents dürfen nicht ohne ausreichende Expansion belassen werden.
7. Falls mehr als ein HT Supreme™-Stent zum Abdecken der Läsion und des mit dem Ballon behandelten Bereichs erforderlich ist, müssen sich die Stents so überlappen, dass eine in der Lücke entstehende Restenose vermieden wird. Um sicherzustellen, dass keine Lücken zwischen den Stents vorhanden sind, müssen sich die Ballonmarkierungsbänder des zweiten HT Supreme™-Stents vor der Expansion im entfaltenen Stent befinden.
8. Stentposition und angiographische Ergebnisse erneut bestätigen. Inflationen wiederholen, bis eine optimale Stententfaltung erzielt ist.

12.5 Entfernen des Katheters

1. Den Ballon deflatieren, indem für 30 Sekunden negativer Druck am Inflationsgerät angelegt wird. Die vollständige Deflation des Ballons bestätigen, bevor versucht wird, das Applikationssystem zu bewegen. Falls beim Zurückziehen des Stentapplikationssystems ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren ist, besonders auf die Position des Führungskatheters achten.
2. Das rotierende Hämstaseventil vollständig öffnen.
3. Halten Sie die Führungsdrahtposition und den negativen Druck am Inflationsgerät aufrecht, während Sie den Ballonkatheter zurückziehen.

Hinweis: Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt beim Gefäßzugang oder Entfernen des Applikationssystems nach der Implantation des Stents ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren sein, ist das gesamte System als eine Einheit zu entfernen. Siehe Abschnitt 5.13.3 (Entfernen des Stentapplikationssystems) für spezifische Anweisungen zum Entfernen des Applikationssystems.

4. Das rotierende Hämstaseventil schließen.
5. Führen Sie erneut eine Angiographie durch, um den gestenteten Bereich zu beurteilen. Falls eine Nachdilatation erforderlich ist, sicherstellen, dass der endgültige Stentdurchmesser dem Referenzgefäßdurchmesser entspricht. Sicherstellen, dass der Stent ausreichend aufgeweitet ist.

12.6 Dilatation von Stentsegmenten nach der Entfaltung

Es muss auf jeden Fall sichergestellt werden, dass der Stent ausreichend aufgeweitet ist. Falls der Durchmesser des entfaltenen Stents in Bezug auf den Gefäßdurchmesser noch nicht ausreicht oder der Stent nicht vollständig an der Gefäßwand anliegt, kann ein größerer Ballon benutzt werden, um den Stent weiter zu expandieren. Der Stent kann mithilfe eines dünnen, unnachgiebigen Hochdruck-Balloonkatheters weiter expandiert werden. Falls dies erforderlich ist, muss das gestentete Segment erneut vorsichtig mit einem prolabierten Führungsdraht passiert werden, ohne den Stent zu verschieben. Der Ballon muss sich in der Mitte des Stents befinden und darf nicht aus der gestenteten Region hinausragen.

VORSICHT: Den Stent nicht über die folgenden Grenzwerte hinaus dilatieren.

Nominaler Stentdurchmesser (mm)	Maximaler Innendurchmesser des Stents (mm)
2,25 bis 3,00	3,34 mm
3,25 bis 4,00	4,14 mm

13. IN-VITRO-COMPLIANCE-INFORMATION

Tabelle 13.1: HT Supreme™-Stent Compliance -Inflationsdruck vs. Innendurchmesser des Stents

Inflationsdruck	Innendurchmesser des Stents (mm)								
	atm	kPa	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	4,00
8	811	2,14	2,38	2,56	2,81	3,07	3,29	3,59	
9	912	2,20	2,45	2,65	2,90	3,16	3,40	3,71	
10*	1013*	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	3,80	
11	1115	2,27	2,57	2,78	3,03	3,29	3,56	3,90	
12	1216	2,29	2,62	2,83	3,09	3,32	3,63	4,00	
13	1317	2,31	2,66	2,88	3,14	3,37	3,69	4,04	
14	1419	2,33	2,70	2,92	3,18	3,41	3,74	4,06	
15	1520	2,35	2,73	2,96	3,23	3,46	3,79	4,10	
16**	1621	2,38	2,77	3,00	3,26	3,49	3,85	4,14	
17	1723	2,40	2,81	3,03	3,30	3,53	3,91		
18**	1824**	2,43	2,85	3,07	3,34	3,57	3,98		

Hinweis: Diese Information basiert auf In-vitro-Tests bei 37°C, der Läsionswiderstand wurde nicht berücksichtigt. Mindestens 99,9 Prozent der Ballons (Konfidenzwert von 95 Prozent) bersten nicht bei oder unterhalb des angegebenen Druckwerts. Zur Vermeidung eines Überdrucks wird die Verwendung eines Manometers empfohlen. Der Umfang der Ballonexpansion muss unter Röntgenbildgebung bestätigt werden.

*Nennndruck: 10atm (1013 kPa)

Auslegungs-Berstdruck: 18 atm (1824 kPa) für Stentdurchmesser bis zu 3,50 mm, 16 atm (1621 kPa) für 4,00 mm. **NICHT ÜBERSCHREITEN.

14. WARNHINWEIS ZUR WIEDERVERWENDUNG

Verwenden Sie das Produkt keinesfalls, falls die Sterilbarriere durchbrochen wurde.

Ausschließlich zur einmaligen Verwendung an einem Patienten vorgesehen. Wiederverwendung, Aufbereitung oder Restenerilisation sind untersagt.

15. ABLAUFDATUM

Die Haltbarkeit des Produkts beträgt 12 Monate ab dem Datum der Sterilisation.

16. GEWÄHRLEISTUNG UND BESCHRÄNKUNGEN

Sino Medical Sciences Technology Inc. ist Hersteller des HT Supreme™-Stentsystems. Sino Medical Sciences Technology Inc. gewährleistet, dass alle Produkte frei von Material- und Fertigungsschäden sind.

17. HAFTUNGSERKLÄRUNG

Sino Medical Sciences Technology Inc. haftet nicht für Unfälle oder Schäden aus der Wiederverwendung des Produkts, die Auswahl der falschen Stentgröße, eine Fehlbedienung oder andere (direkt oder indirekt) durch menschliche Faktoren verursachte Fehler.

1. BESCHRIJVING VAN HET INSTRUMENT

Het HT Supreme™ coronaire stentsysteem met geneesmiddelcoating (HT Supreme™-stentsysteem) is een combinatie van instrument en geneesmiddel en bestaat uit een ballon-expandeerbare coronaire stent gemaakt van een kobalt-chroomlegering (CoCr-legering) met een geneesmiddelcoating en een plaatsingssysteem. De stent bevat een coating van een niet-erosiegevoelige basispolymeerlaag en een bovenlaag van een geneesmiddel-eluerende, biologisch afbreekbaar polymeer. De geneesmiddel-eluerende, biologisch afbreekbare polymeerlaag bestaat uit sirolimus en een biologisch afbreekbaar polymeer. De stent wordt geplaatst met behulp van een plaatsingssysteem met expandeerbare ballon voor snelle uitwisseling. De belangrijkste kenmerken van het HT Supreme™-stentsysteem worden vermeld in tabel 1.1.

Tabel 1.1: Beschrijving van de productcomponenten van het HT Supreme™-stentsysteem

Parameter	Kenmerken
Kenmerken van de stent	
Beschikbare stentlengtes (mm)	10, 15, 20, 25, 30, 35
Beschikbare stentdiameters (mm)	2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50; 4,00
Stentmateriaal	L-605-kobalt-chroomlegering (CoCr-legering) van medische kwaliteit
Basispolymeerlaag	Een niet-erosiegevoelige laag van poly-n-butylmethacrylaat (PBMA), covalent gebonden aan het stentoppervlak.
Geneesmiddelcomponent	Een gelijkmatige coating van een biologisch afbreekbaar polymeer, gevuld met 1,2 µg/mm ² sirolimus met een maximale nominale geneesmiddelinhoud van 285 µg op de grote stent (4,00 x 35 mm).
Kenmerken van het plaatsingssysteem	
Werklengte (cm)	145
Ontwerp	<ul style="list-style-type: none"> Enkele toegangspoor tot infatietlumen. Op 23,5 cm van de tip bevindt zich de uitgangsinkeping voor de voeddraad. Ontworpen voor voedraden ≤ 0,36 mm (0,014 inch). Twee proximale schachtmarkers van het plaatsingssysteem (87 cm en 97 cm proximaal van de distale tip) geven de relatieve positie van het plaatsingssysteem ten opzichte van het uiteinde van de geleidekatheter in de brachiale of femorale slagader aan.
Balloncomponent	Een semi-compliante ballon met twee radiopake markers op de katheterschacht om de positionering van de ballon en de lengte van de geëxpandeerde stent aan te geven.
Vuldruk van de ballon	<ul style="list-style-type: none"> Nominale vuldruk: 1013 kPa (10 atm) voor alle maten Nominale barstdruk (Rated Burst Pressure, RBP): 1824 kPa (18 atm) voor een diameter van 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25 en 3,50 mm en 1621 kPa (16 atm) voor een diameter van 4,00 mm
Binnendiameter geleidekatheter	5 Fr, binnendiameter ≥ 1,42 mm (0,056 inch)
Buitendiameter katheterschacht (nominaal)	<ul style="list-style-type: none"> Proximaal: 2,0 Fr (0,68 mm) Distaal: 2,9 Fr (0,95 mm)
Dwarsprofiel systeem	<ul style="list-style-type: none"> Distaal: 3,6 Fr (≤ 1,20 mm) voor een diameter van 2,25, 2,50, 2,75 en 3,00 mm 3,9 Fr (≤ 1,30 mm) voor een diameter van 3,25, 3,50 mm en 4,00 mm Proximaal: 2,9 Fr (≤ 0,95 mm) voor alle maten

1.1 Beschrijving van de componenten van het hulpmiddel

De HT Supreme™-stent is gemaakt van een L605-kobalt-chroomlegering (CoCr-legering) en is verkrijgbaar in verschillende

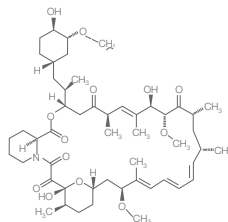
combinaties van diameter en lengte zoals beschreven in tabel 1.1. De stent is gecoat met een dunne laag niet-erosiegevoelig polymeer, poly-n-butylmethacrylaat (PBMA), dat covalent is gebonden aan het oppervlak van de stent. De bovenlaag van de coating bestaat uit sirolimus ingebed in poly(lactisch co-glycolzuur (PLGA), dat biologisch afbreekbaar is. De HT Supreme™-stent wordt geplaatst met behulp van een plaatsingssysteem met expandeerbare ballon voor snelle uitwisseling met een werklengte van 145 cm. Dit systeem is compatibel met voedraden ≤ 0,014 inch (0,36 mm) en geleidekatheters met een binnendiameter ≥ 5 Fr (0,056 inch). Radiopake markers op de katheterschacht geven de werklengte van de ballon aan.

1.2 Beschrijving van de geneesmiddel- en polymeercomponent

De HT Supreme™-stent is gecoat met het geneesmiddel sirolimus (actief bestanddeel), gemengd met een biologisch afbreekbaar polymeer (inactief bestanddeel). Er is een basispolymeerlaag (inactief bestanddeel) aangebracht die is ontworpen om een goede hechting van de bovenlaag met geneesmiddel/biologisch afbreekbaar polymeer aan de stent tot stand te brengen.

1.2.1 Sirolimus (actief bestanddeel)

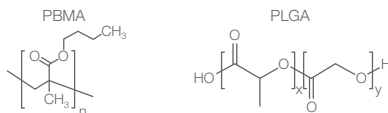
Het actieve farmaceutische bestanddeel in de HT Supreme™-stent is sirolimus, dat ook wel bekend staat als rapamycine. Sirolimus is een macrocyclisch lacton dat wordt geproduceerd door *Streptomyces hygroscopicus*. De chemische naam van sirolimus is (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecaahydro-9, 27-dihydroxy-3-[[1R]-2-[[1S, 3R, 4R]-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-2-(1,3-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido [2, 1-c] [1,4] oxa-azacyclotriacentine-1, 5, 11,28,29 (4H, 6H, 31H)-penton. De molecuulformule is C₅₁H₇₉NO₁₃ en de molare massa is 914,2 (g/mol). De chemische structuur wordt weergegeven in afbeelding 1.1.



Afbeelding 1.1 Chemische structuur van sirolimus

1.2.2 Basispolymeerlaag en biologisch afbreekbaar polymeer (inactieve bestanddelen)

De HT Supreme™-stent bevat inactieve bestanddelen, waaronder niet-erosiegevoelig poly-butylmethacrylaat (PBMA), een basispolymeerlaag, en een biologisch afbreekbaar polymeer (DL-lactisch co-glycolide) (PLGA), de geneesmiddelmatrixlaag met sirolimus. PBMA is een homopolymeer dat elektronisch op het oppervlak van de stent wordt aangebracht. Het PLGA-copolymeer voor de geneesmiddelmatrix wordt gemengd met sirolimus en aangebracht op de met PBMA gecoate stent. PLGA is een biologisch afbreekbaar, lineair, alifatisch polyesterpolymeer. De chemische structuren worden weergegeven in afbeelding 1.2.



Afbeelding 1.2: Chemische structuur van de polymeerlagen

1.2.3 Productmatrix en sirolimusgehalte

Tabel 1.2 Productmatrix en sirolimusgehalte van het HT Supreme™-stentsysteem

Catalogusnummer	HT Supreme™-component			Plaatsingskatheter
	Diameter geëxpandeerde stent(mm)	Stentlengte (mm)	Nominaal sirolimusgehalte (µg)	
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 × 10
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 × 15
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 × 20
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 × 25
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 × 30

Catalogusnummer	HT Supreme™-component			Plaatsingskatheter
	Diameter geëxpandeerde stent(mm)	Stentlengte (mm)	Nominaal sirolimusgehalte (µg)	
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 × 35
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 × 10
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 × 15
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 × 20
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 × 25
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 × 30
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 × 35
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 × 10
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 × 15
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 × 20
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 × 25
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 × 30
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 × 35
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 × 10
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 × 15
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 × 20
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 × 25
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 × 30
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 × 35
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 × 10
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 × 15
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 × 20
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 × 25
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 × 30
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 × 35
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 × 10
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 × 15
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 × 20
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 × 25
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 × 30
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 × 35
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 × 10
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 × 15
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 × 20
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 × 25
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 × 30
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 × 35

2. BEOOGD GEBRUIK/INDICATIES VOOR GEBRUIK

Het HT Supreme™ coronaire stentsysteem met geneesmiddelcoating is geïndiceerd voor het vergroten van de diameter van het coronaire lumen bij patiënten met symptomatische hartziekte als gevolg van de-novolasies in onbehandelde kransslagaders (lengte ≤ 35 mm) met een referentievatdiameter van 2,25 mm tot 4,00 mm.

3. CONTRA-INDICATIES

Het HT Supreme™-stentsysteem is gecontra-indiceerd voor gebruik bij:

- patiënten voor wie therapie met trombocytenuitstroomremmers en/of anticoagulantia is gecontra-indiceerd;
- patiënten met laesies die het volledig vullen van een angioplastiekballon en/of het correct plaatsen van de stent of het stentplaatsingssysteem verhinderen;
- patiënten met een bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor sirolimus of samenstellingen met een vergelijkbare structuur, of voor kobalt, chroom, nikkel, wolfram, acrylpolymeren, PLGA-polymeren of contrastmiddel.

4. WAARSCHUWINGEN

- Voor het behoud van de steriliteit mag de binnenvpakking vóór gebruik niet geopend of beschadigd zijn. Het gebruik van niet-steriele hulpmiddelen brengt een mogelijk risico op infecties met zich mee voor de patiënt en de gebruiker. Contaminatie van het hulpmiddel kan leiden tot letsel, ziekte of overlijden van de patiënt.
- Omdat dit hulpmiddel is geassocieerd met bepaalde complicaties, waaronder stenttrombose, vasculaire complicaties en/of bloedingen, is het noodzakelijk om patiënten zeer zorgvuldig te

selecteren. Zie paragraaf 8 (Mogelijke bijwerkingen/complicaties) voor een volledige lijst.

- Voor dit product is therapie met anticoagulantia en/of trombocytenaggregatieremmers vereist. Dit product mag niet worden gebruikt bij patiënten van wie wordt verwacht dat zij zich niet houden aan de aanbevolen kuur met trombocytenaggregatieremmers. Zie paragraaf 5.2 (Kuur met trombocytenaggregatieremmers vóór en na de ingreep) voor belangrijke informatie.

5. VOORZORGSMAATREGELEN

5.1 Algemene voorzorgsmaatregelen

- Stentimplantaties mogen alleen worden uitgevoerd door artsen die hiervoor de benodigde opleiding hebben gevolgd.
- Stentimplantaties mogen alleen worden uitgevoerd in ziekenhuizen waar in noodgevallen snel een coronaire bypassoperatie kan worden uitgevoerd als er mogelijk letsel of een levensbedreigende complicatie optreedt.
- Als er meerdere stents worden geplaatst, wordt aangeraden stents te gebruiken die uit hetzelfde of vergelijkbaar materiaal bestaan. Als stents van verschillende materialen met elkaar in contact komen, kan dit de kans op corrosie en/of mogelijke geneesmiddelinteracties (bij het gebruik van geneesmiddel-eluerende stents) vergroten. Mogelijke geneesmiddelinteracties tussen de HT Supreme™-stent en andere geneesmiddel-eluerende stents zijn niet in kaart gebracht en dienen te worden vermeden.
- Indien na plaatsing van de stent stenose of een blokkering in de stent optreedt, moet het gestente vaatsegment mogelijk opnieuw worden gedilateerd. De gevolgen van herhaalde dilataties van geëndothelialiseerde stents op de lange termijn zijn op dit moment niet bekend.
- Er moet rekening worden gehouden met de risico's en voordelen van het gebruik bij patiënten die eerder een ernstige reactie op contrastmiddel hebben gehad.
- Het plaatsingssysteem mag niet worden blootgesteld aan organische oplosmiddelen zoals alcohol en reinigingsmiddelen, omdat de geneesmiddelcoating daardoor beschadigd kan raken of het geneesmiddel voortijdig kan afgeven.
- De tip van de geleidekatheter moet tijdens het plaatsen en ontplooiën van de stent en het terugtrekken van de ballon zorgvuldig onder controle worden gehouden. Voordat het stentplaatsingssysteem wordt teruggetrokken, moet met behulp van fluoroscopie visueel worden bevestigd dat de ballon volledig leeg is, om te voorkomen dat de geleidekatheter in het bloedvat wordt verplaatst en arteriële schade toebrengt.
- Stenttrombose is een zeldzaam fenomeen, maar als dit optreedt wordt dit veelal geassocieerd met een myocardinfarct (MI) of overlijden. In de klinische onderzoeken naar geneesmiddel-eluerende stents die tot nu toe zijn geëvalueerd, is de incidentie van stenttrombose in relatie tot het risico op hartdood, een MI of mortaliteit in het algemeen niet volledig bepaald.
- Dit hulpmiddel is bedoeld voor gebruik conform de vermelde indicaties voor gebruik. Als dit hulpmiddel wordt gebruikt voor het behandelen van patiënten en/of laesies die buiten de vermelde indicaties vallen, kan dat leiden tot een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder stenttrombose, stentembolisatie, MI en overlijden.
- Sirolimus wordt gemetaboliseerd door enzymen van de CYP 3A-familie. Uit onderzoeken is gebleken dat geneesmiddelen zoals cyclosporine, die een remmend effect hebben op CYP 3A-enzymen, de klaring van sirolimus kunnen vertragen. Als andere 'ilimus'-verbindingen (bijvoorbeeld everolimus, tacrolimus) gelijktijdig worden gebruikt met een sirolimus-eluerende stent, kunnen deze verbindingen met elkaar wedijveren om te worden gebonden aan metabole enzymen. Hierdoor bestaat de kans dat het sirolimusniveau toeneemt en de klaringssnelheid afneemt.
- Door het gebruik van andere geneesmiddelen die eveneens binden aan de FKBP12-receptor (zoals everolimus en tacrolimus), kan de werkzaamheid van sirolimus afnemen.

5.2 Kuur met trombocytenaggregatieremmers vóór en na de ingreep

De optimale duur van therapie met trombocytenaggregatieremmers, met name therapie met de P2Y₁₂-remmer, is niet bekend. Mogelijk wordt het risico op trombose hiermee ook niet weggenomen, ook niet als de therapie wordt voortgezet. Volgens recente aanbevelingen uit een op richtlijnen gerichte update over de duur van therapie met twee trombocytenaggregatieremmers bij patiënten met een aandoening aan de kransslagader van het ACC/de AHA uit 2016 lijkt een voortgezette behandeling met een combinatie van aspirine (81 mg) en een P2Y₁₂-remmer na de implantatie

van de stent het optreden van ernstige cardiale bijwerkingen te verminderen. Richtlijnen gebaseerd op klinisch bewijs uit onder meer gerandomiseerde klinische onderzoeken, secundaire preventiemaatregelen en de consensusmening van deskundigen, geven als aanbeveling om patiënten met stabiele ischemische hartziekte minimaal 6 maanden lang te behandelen met aspirine en P2Y₁₂ als er geen contra-indicaties van toepassing zijn. Voor patiënten met een hoog risico op bloedingen is het aanvaardbaar om de behandeling na 3 maanden stop te zetten. Patiënten met acuut coronair syndroom moeten deze behandeling minimaal 12 maanden lang krijgen als er geen contra-indicaties van toepassing zijn. Voor patiënten met een hoog risico op bloedingen is het aanvaardbaar om de behandeling na 6 maanden stop te zetten.

De volledige richtlijnen van het ACC/de AHA uit 2016 kunt u vinden op <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>.

Het is van groot belang dat patiënten met een aanbeveling voor een behandeling met trombocytenaggregatieremmers na de ingreep deze behandeling voltooien. Als de behandeling voortijdig wordt afgebroken, kan het risico op trombose, MI of overlijden toenemen. Bij het plannen van een ingreep voor een stentimplantatie moet zorgvuldig rekening worden gehouden met een mogelijke toekomstige chirurgische of tandheelkundige ingreep waarvoor een therapie met trombocytenaggregatieremmers moet worden stopgezet. Tevens moet worden bepaald of een stentimplantatie en de bijbehorende aanbevolen therapie met trombocytenaggregatieremmers de juiste keuze voor de patiënt is. Als wordt overwogen om na de stentimplantatie een chirurgische of tandheelkundige ingreep uit te voeren waarvoor de therapie met trombocytenaggregatieremmers moet worden opgeschort, moeten de risico's en voordelen van de ingreep worden afgewogen tegen de mogelijke risico's die gepaard gaan met het voortijdig afbreken van de therapie met trombocytenaggregatieremmers. In het algemeen wordt aangeraden de electieve ingreep één jaar uit te stellen. Als de ingreep niet kan worden uitgesteld, moet worden overwogen om tijdens de perioperatieve periode therapie met trombocytenaggregatieremmers toe te dienen aan patiënten voor wie een hoog risico geldt.

Als de therapie met trombocytenaggregatieremmers vroegtijdig moet worden stopgezet vanwege aanzienlijke actieve bloeding, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op hartincidenten. Nadat de bloeding is gestabiliseerd, moet de therapie met trombocytenaggregatieremmers zo snel mogelijk weer worden opgestart naar het oordeel van de behandelend arts.

5.3 Gebruik van meerdere stents

Laesies dienen te worden behandeld met slechts één stent (tenzij er meerdere stents nodig zijn in levensbedreigende situaties). Als er meerdere stents worden geplaatst, wordt aangeraden stents te gebruiken die uit hetzelfde of vergelijkbaar materiaal bestaan. Als stents van verschillend materiaal met elkaar in contact komen, kan de kans op corrosie toenemen omdat er verschillende metalen aanwezig zijn in een geleidend medium. Mogelijke interacties tussen de HT Supreme™-stent en andere geneesmiddel-eluerende of geocate stents zijn niet geëvalueerd en dienen indien mogelijk te worden vermeden.

5.4 Intravasculaire brachytherapie

De veiligheid en doeltreffendheid van het gebruik van het HT Supreme™-stentsysteem voor de behandeling van patiënten met eerder behandelde laesies of patiënten die al een brachytherapiebehandeling ondergingen voor een laesie waarin eerder een stent werd geplaatst, zijn niet geëvalueerd. De invloed van brachytherapie op de veiligheid en doeltreffendheid van laesies die eerder werden behandeld met het HT Supreme™-stentsysteem, is eveneens niet geëvalueerd. Bij beide behandelingen kan de vorm van het bloedvat worden gewijzigd. De interacties tussen deze twee behandelingen zijn niet vastgesteld.

5.5 Gebruik in combinatie met andere ingrepen

De veiligheid en doeltreffendheid van het gebruik van mechanische hulpmiddelen voor een atherectomie (zoals directionele atherectomiekateters en rotationale atherectomiekateters) en katheters voor laserangioplastiek in combinatie met een stentimplantatie met het HT Supreme™-systeem, zijn niet vastgesteld.

5.6 Gebruik bij bijzondere populaties

5.6.1 Zwangerschap

Zwangerschapscategorie C: zie paragraaf 6.6 (Zwangerschap) voor meer informatie over het geneesmiddel. Het HT Supreme™-stentsysteem is niet geëvalueerd bij zwangere vrouwen. Ook de effecten op de ontwikkeling van de foetus zijn niet onderzocht. Voorafgaand aan de implantatie van een HT Supreme™-stent moet een doeltreffende vorm van anticonceptie worden gestart en deze

moet worden voortgezet tot een jaar na de implantatie. Hoewel er geen contra-indicatie geldt, zijn de risico's en invloed op de voortplanting momenteel niet bekend.

5.6.2 Lactatie

Zie paragraaf 6.7 (Lactatie) voor meer informatie over het geneesmiddel. De invloed van het HT Supreme™-stentsysteem op lactatie is niet geëvalueerd. Bij vrouwen die borstvoeding geven, moet onder meer op basis van het belang van de stent voor de moeder worden overwogen of de stent moet worden geïmplanterd of dat de borstvoeding moet worden voortgezet.

5.6.3 Etniciteit

In klinische onderzoeken naar het HT Supreme™-stentsysteem is niet specifiek gekeken naar de mogelijke verschillen in veiligheid en doeltreffendheid afhankelijk van etniciteit.

5.6.4 Pediatrisch gebruik

De veiligheid en doeltreffendheid van de HT Supreme™-stent bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

5.6.5 Geriatrisch gebruik

Op dit moment zijn er onvoldoende klinische gegevens om te bepalen of er verschillen zijn in de veiligheid en doeltreffendheid van de HT Supreme™-stent bij patiënten jonger dan 65 jaar en patiënten ouder dan 65 jaar.

5.7 Kenmerken van de laesie/het bloedvat

De veiligheid en doeltreffendheid van het HT Supreme™-stentsysteem zijn niet vastgesteld voor patiënten met doellaesies of bloedvaten met de volgende kenmerken of aandoeningen:

- een onbehandelde trombus in het bloedvat op de locatie van de laesie;
- een referentievatdiameter van de kransslagader van < 2,25 mm of > 4,00 mm;
- een laesie met een lengte groter dan 35 mm;
- laesies in transplantaten van de vena saphena, een onbeschermd linkerkransslagader, ostiale laesies, chronische totale occlusies en laesies ter hoogte van een bifurcatie;
- laesies waarin eerder een stent werd geplaatst;
- diffuse ziekte of een slechte bloeddorstrooming (TIMI < 1) distaal van de vastgestelde laesie;
- overmatige tortuositeit proximaal van of in de laesie;
- een recent acuut myocardinfarct (AMI) of bewijs van een trombus in het doelbloedvat;
- matige of ernstige calcificatie van de laesie;
- ziekte aan meerdere bloedvaten;
- restenose in de stent.

5.8 Geneesmiddelinteracties

Zie paragraaf 6 (Informatie over het geneesmiddel) voor meer informatie over geneesmiddelinteracties met sirolimus. De invloed van mogelijke geneesmiddelinteracties op de veiligheid en doeltreffendheid van het HT Supreme™-stentsysteem zijn niet geëvalueerd. De doeltreffendheid van sirolimus is gebaseerd op de binding ervan aan de FKBP12-receptor en de daaropvolgende reactie met mTOR (mechanistic Target of Rapamycin). Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die aan deze receptor worden gebonden, kan als gevolg hebben dat de werkzaamheid van sirolimus afneemt. Van verschillende geneesmiddelen is bekend dat deze het metabolisme van sirolimus beïnvloeden en andere geneesmiddelinteracties kunnen worden afgeleid van bekende metabole effecten. Van sirolimus is bekend dat dit een substraat is voor zowel cytochroom P450 IIIA4 (CYP3A4) als P-glycoproteïne. Wanneer wordt overwogen om een HT Supreme™-stent te implanteren bij een patiënt die een geneesmiddel gebruikt dat invloed kan hebben op het metabolisme of de receptorbinding van sirolimus, of bij de afweging om een therapie te starten met een dergelijk geneesmiddel bij een patiënt bij wie een HT Supreme™-stent is geïmplanterd, moet rekening worden gehouden met de mogelijke effecten van een dergelijke geneesmiddelinteractie.

5.9 Kans op immunosuppressie

Sirolimus, het actieve bestanddeel van de HT Supreme™-stent, is een immunosuppressivum. Een mogelijke onderdrukking van het immuunsysteem bij patiënten die zijn behandeld met het HT Supreme™-stentsysteem is niet specifiek geëvalueerd. Bij de implantatie van één stent is het niet waarschijnlijk dat systemische immunosuppressie optreedt, vanwege de kleine hoeveelheid sirolimus op één stent. Als patiënten echter worden behandeld met meerdere HT Supreme™-stentsystemen, bestaat de kans dat de systemische concentratie sirolimus tijdelijk een immunosuppressief niveau bereikt, met name bij patiënten met leverinsufficiëntie en

patiënten die geneesmiddelen nemen die een remmend effect hebben op CYP3A4 of P-glycoproteïne. Hier moet rekening mee worden gehouden bij de behandeling van patiënten die andere immunosuppressiva nemen of die een verhoogd risico op immunosuppressie hebben.

5.10 Kans op een verhoogd lipidengehalte

Het gebruik van oraal sirolimus bij patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan, werd geassocieerd met een verhoogd cholesterol- en triglyceridengehalte in het serum, waarvoor in sommige gevallen behandeling nodig was. Het effect werd bij een verlengde orale therapie met zowel een lage als een hoge dosis waargenomen en bleek dosisgerelateerd te zijn. Bij gebruik volgens de indicaties is de systemische concentratie sirolimus van de HT Supreme™-stent naar verwachting lager dan de concentratie die gewoonlijk wordt waargenomen bij transplantatiepatiënten, maar de omvang en duur van het effect van die concentraties op lipiden zijn niet bekend.

5.11 MRI (Magnetic Resonance Imaging)

Uit niet-klinische tests is gebleken dat de HT Supreme™-stent onder bepaalde voorwaarden MRI-veilig is voor één stent met een lengte van maximaal 35 mm of overlappende stents met een totale lengte van maximaal 67 mm. Een patiënt met dit hulpmiddel kan veilig worden gescand in een MR-systeem dat aan de volgende voorwaarden voldoet:

- statisch magnetisch veld van 1,5 T of 3,0 T;
- maximale ruimtelijke veldgradiënt van 4000 gauss/cm of minder;
- maximale, door het MR-systeem gemelde, over het hele lichaam gemiddelde, specifieke absorptiesnelheid (Specific Absorption Rate, SAR) ≤ 2 W/kg (normale bedieningsmodus) voor een MRI-systeem van 1,5 T of 3,0 T.

Uit de resultaten van niet-klinische tests onder de hierboven gedefinieerde scanvoorwaarden (waarbij rekening is gehouden met het effect van de bloedstroom) kan worden afgeleid dat de HT Supreme™-stent na 15 minuten onafgebroken scannen naar verwachting een maximale temperatuursverhoging van minder dan 5,0 °C genereert. Bij niet-klinische tests steekt het beeldartefact dat wordt veroorzaakt door het hulpmiddel, ongeveer 6 mm buiten het HT Supreme™-stentsysteem uit wanneer het beeld wordt geproduceerd met een gradiënt-echopulssequentie en een MRI-systeem van 3,0 T.

5.12 De stent hanteren

- De HT Supreme™-stent is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Het hulpmiddel mag niet opnieuw worden gesteriliseerd of worden hergebruikt. Hergebruik van niet-steriele hulpmiddelen brengt een mogelijk risico op infecties voor de patiënt en de gebruiker met zich mee. Contaminatie van het hulpmiddel kan leiden tot letsel, ziekte of overlijden van de patiënt. Door reiniging, desinfectie en sterilisatie kunnen het essentiële materiaal en de ontwerpkenmerken worden aangetast, waardoor het hulpmiddel defect kan raken. SINOMED is niet verantwoordelijk voor eventuele rechtstreekse, incidentele of gevolgschade die voortkomt uit hergebruik na hernieuwde sterilisatie.
- Let op de (verval)datum die wordt vermeld onder "Use by" (Te gebruiken tot) op het productetiket.
- Het buitenoppervlak van de foliezak is NIET steriel. Alleen de inhoud binnen in de foliezak moet als steriel worden beschouwd.
- Verwijder de stent niet uit het plaatsingssysteem. Als de stent uit het plaatsingssysteem wordt verwijderd, kunnen de stent en de coating van de stent beschadigd raken en/of kan er stentembolisatie optreden. Deze componenten zijn bedoeld om samen te worden gebruikt als één systeem. Gebruik de stent niet met een ander plaatsingssysteem.
- Gebruik het plaatsingssysteem niet in combinatie met andere stents.
- Let goed op dat de stent op de ballon niet wordt aangeraakt of verstoord, met name als het plaatsingssysteem uit de verpakking wordt gehaald, op de voerdraad wordt geplaatst en wordt opgevoerd door de draaibare hemostaseklepadapter en de geleidekatheterherb, omdat hierdoor de stent en het polymersysteem beschadigd kunnen raken en/of stentembolisatie kan optreden.
- De stent mag niet worden gehanteerd of aangeraakt met de vingers, omdat hierdoor contaminatie kan optreden, de coating beschadigd kan raken of de stent kan loskomen van de plaatsingsballon.
- Gebruik alleen het juiste vulmiddel voor de ballon. Gebruik geen lucht of ander gasvormig medium om de ballon te vullen, omdat de stent hierdoor ongelijkmatig kan expanderen en er problemen kunnen optreden bij het ontploffen van de stent. Zie paragraaf 12.3.3 (Instructies voor de gebruiker, Het plaatsingssysteem

voorbereiden).

5.13 De stent plaatsen

5.13.1 Het stentplaatsingssysteem voorbereiden

- Voordat de stent wordt geplaatst, mag het plaatsingssysteem alleen volgens de aanwijzingen worden geprepareerd en voorgevuld. Als de aanwijzingen niet in acht worden genomen, kan de stent loskomen van de ballon. Gebruik de ontluchtingstechniek voor de ballon die wordt beschreven in paragraaf 12.3.3 (Instructies voor de gebruiker, Het plaatsingssysteem voorbereiden).
- Pas geen negatieve druk toe op het plaatsingssysteem als dit wordt ingebracht in het bloedvat. Daardoor kan de stent loskomen van de ballon.
- Gebruik geleidekatheters met een lumen dat de juiste maat heeft voor het stentplaatsingssysteem. Zie paragraaf 1.1 (Beschrijving van de componenten van het hulpmiddel).

5.13.2 De stent implanteren

- Gebruik een angioplastiekballon met de juiste maat om het doelbloedvat te predilateren. Als hiervoor niet de juiste maat ballon wordt gebruikt, kan het moeilijker worden om de stent te plaatsen en kunnen er complicaties optreden tijdens de ingreep.
- Expander de stent niet als deze niet goed in het bloedvat is gepositioneerd. Zie paragraaf 5.13.3 (Het stentsysteem verwijderen)
- Het implanteren van een stent kan dissectie en acute blokkering van het bloedvat tot gevolg hebben, waardoor aanvullende interventie nodig is (CABG, verdere dilatatie, plaatsing van extra stents of een andere interventie).
- De veiligheid en doeltreffendheid van het behandelen van meer dan één bloedvat van de kransslagaders met HT Supreme™-stents is niet vastgesteld. In gevallen waarin dit wel wordt gedaan, wordt aangeraden eerst een stent in de distale laesie te plaatsen, om het risico op losraken als gevolg van het opvoeren van hulpmiddelen door geplaaste stents tot een minimum te beperken.
- Door het plaatsen van stents kan de doorgankelijkheid van zijvertakkingen worden verstoord.
- De nominale barstdruk (RBP) die op het productetiket staat vermeld, mag niet worden overschreden. Zie paragraaf 13 (Informatie over in-vitrocompliance) voor informatie over de compliance van stents als functie van de diameter. Het gebruik van een drukmeter wordt aangeraden, om overdruk te voorkomen. Als er een hogere druk wordt toegepast dan de specificatie op het productetiket, kan de ballon scheuren met als mogelijk gevolg schade aan en dissectie van de slagader. De binnendiameter van de stent moet ongeveer 1,1 keer de referentiediameter van het bloedvat zijn. De omvang van de stentexpansie moet worden bevestigd door middel van radiografie.
- Een niet-geëxpandeerde stent kan slechts eenmaal worden teruggetrokken in de geleidekatheter. Nadat een niet-geëxpandeerde stent is teruggetrokken in de geleidekatheter, mag deze niet opnieuw in de arterie worden ingebracht. De stent mag niet meerdere malen in en uit het distale uiteinde van de geleidekatheter worden bewogen, omdat de stent beschadigd kan raken als de niet-uitgevoegen stent terug in de geleidekatheter wordt getrokken.
- Als er op enig moment tijdens het terugtrekken van het stentsysteem weerstand wordt gevoeld, moeten het stentplaatsingssysteem en de geleidekatheter als één geheel worden verwijderd. Zie paragraaf 5.13.3 (Het stentsysteem verwijderen).
- Hoewel de ballon van het stentplaatsingssysteem sterk genoeg is om de stent te doen uitzetten zonder te scheuren, kan een scheur in de omtrek van de ballon distaal van de stent die optreedt voordat de stent volledig is geëxpandeerd, tot gevolg hebben dat de ballon vasthaakt aan de stent en chirurgisch moet worden verwijderd. Als de ballon scheurt, moet deze worden teruggetrokken. Indien nodig kan er een nieuwe dilatatiekatheter over de voerdraad worden opgevoerd om de expansie van de stent te voltooien.
- Zorg ervoor dat het hele gebied van de laesie/dissectie wordt bedekt met de stent(s) en dat er geen ruimte zit tussen de stents.

5.13.3 Het stentsysteem verwijderen

Als er weerstand wordt gevoeld tijdens het verkrijgen van toegang tot de laesie of het verwijderen van het plaatsingssysteem na de stentimplantatie, moeten het stentplaatsingssysteem en de geleidekatheter als één geheel worden verwijderd door de volgende stappen uit te voeren onder rechtstreekse visualisatie door middel van

fluoroscopie:

- Controleer of de ballon helemaal leeg is. Voor alle maten geldt dat het leeglopen van de ballon niet meer dan 20 seconden duurt. Als er een ongewone weerstand wordt gevoeld tijdens het terugtrekken van het plaatsingssysteem, moet speciale aandacht worden besteed aan de positie van de geleidekatheter. In sommige gevallen kan het nodig zijn de geleidekatheter een heel klein beetje terug te trekken om een ongeplande beweging van de geleidekatheter te voorkomen. Er moet een angiografische beoordeling van de coronaire bloedsomloop worden uitgevoerd om te controleren of er geen schade is toegebracht aan het coronaire vaatstelsel.
- Trek het plaatsingssysteem NIET terug in de geleidekatheter.
- Positioneer de proximale ballonmarker net distaal van de tip van de geleidekatheter.
- Voer de voerdraad zo ver mogelijk distaal op in de coronaire anatomie als veilig mogelijk is.
- Draai de draaibare hemostaseklep aan om het plaatsingssysteem vast te zetten aan de geleidekatheter. Verwijder vervolgens de geleidekatheter en het plaatsingssysteem als één geheel.

Als deze stappen niet worden opgevolgd en/of als er te veel kracht wordt uitgeoefend op het plaatsingssysteem, kunnen de stent en/of de componenten van het plaatsingssysteem en/of het vaatstelsel verloren gaan of beschadigd raken. Als de voerdraad op zijn plaats moet blijven om toegang te houden tot de arterie/laesie, laat u de voerdraad zitten en verwijdt u alle andere componenten van het systeem. Methoden voor het terughalen van de stent (met extra draden, snares en/of tangen) kunnen verder letsel toebrengen aan het arteriële vaatstelsel en/of de inbrengplaats in het bloedvat. Mogelijke complicaties zijn onder meer bloedingen, een hematoom of een pseudoaneurysma.

5.13.4 Na de ingreep

- Als er een IVUS-katheter (intravasculaire echografie), een coronaire voerdraad, een ballonkatheter of een plaatsingssysteem door een nieuw geplaatste stent moet worden opgevoerd, moet voorzichtig te werk worden gegaan om te voorkomen dat de plaatsing, appositie, geometrie en/of coating van de stent worden verstoord.
- Na de ingreep moet er een therapie met trombocytengregageremmers worden toegediend. Zie paragraaf 5.2 (Kuur met trombocytengregageremmers vóór en na de ingreep). Patiënten voor wie een verhoogd risico geldt en bij wie de therapie met trombocytengregageremmers vroegtijdig moet worden stopgezet, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op hartincidenten. De therapie met trombocytengregageremmers moet zo snel mogelijk naar het oordeel van de behandelend arts van de patiënt opnieuw worden gestart.
- Na de ingreep kunnen patiënten onder bepaalde voorwaarden veilig een MRI-scan ondergaan. Raadpleeg paragraaf 5.11 (MRI (Magnetic Resonance Imaging)) als er na de ingreep een MRI-scan moet worden gemaakt.

6. INFORMATIE OVER HET GENEESMIDDEL

6.1 Werkingsmechanisme

Sirolimus is een antiproliferatief geneesmiddel dat wordt gebonden aan de FK506-bindende proteïne 12 (FKBP12). Het dimerische complex rapamycine-FKBP12 heeft een remmende werking op mTOR (mechanistic Target of Rapamycin). mTOR is een van de belangrijkste regulerende proteïnen die het celmetabolisme en de celgroei aansturen, deels door de cyclineafhankelijke kinaseremmer p27 te stimuleren. De stimulering van p27 leidt tot remming van de progressie van de celcyclus bij de overgang van de G1- naar de S-fase. In de meeste cellen zal een therapeutische concentratie sirolimus het celdelingsproces dus laat in de G1-fase tot stilstand brengen. Omdat dit vóór de start van de mitose gebeurt, veroorzaakt een stilstand in de G1-fase een cytostatische in plaats van een cytotoxische remming van de celgroei. Vanwege de antiproliferatieve eigenschappen van sirolimus is dit een nuttig middel om het risico op restenose te verminderen. Als zodanig verstoort het de proliferatie van fibroblasten en gladde spiercellen, en tevens de proliferatie van ontstekingscellen. Deze drie celtypen zijn in grote mate verantwoordelijk voor neointimale hyperplasie als gevolg van vasculair letsel secundair aan een stentimplantatie.

6.2 Farmacokinetiek

De farmacokinetiek van sirolimus wanneer dit wordt geëluëerd uit de HT Supreme™-stent na implantatie, is bestudeerd bij dieren. De farmacokinetische resultaten van sirolimus in volbloed die werden bepaald in varkensmodellen, staan vermeld in tabel 6. 1. De term 'OLK' in de tabel staat voor 'onder de limiet voor kwantificering'.

Tabel 6. 1 Farmacokinetische resultaten voor HT Supreme™ in volbloed (ng/ml)

0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	180 min
OLK	1,35 ± 0,27	1,49 ± 0,23	1,39 ± 0,22	1,36 ± 0,23	1,39 ± 0,20
1 dag	3 dagen	7 dagen	14 dagen		
0,156 ± 0,087	0,038 ± 0,059	< 0,1	0,036 ± 0,056		
28 dagen	60 dagen	90 dagen	120 dagen	150 dagen	
0,094 ± 0,076	OLK	OLK	OLK	OLK	

Opmerking: de geneesmiddelconcentratie in bloed werd bepaald op basis van een 'n' van 6; OLK < 0,1 ng/ml.

De geneesmiddelconcentratie die werd gemeten in volbroed na implantatie van de stent, liet een snelle toename zien na 5 minuten, waarna de concentratie minimaal 180 minuten op hetzelfde niveau bleef (1,35-1,39 ng/ml). Dit werd gevolgd door een afname naar 0,156 ng/ml na 1 dag en tot onder het detectieniveau (0,1 ng/ml) na 60 dagen. Over het algemeen nam de sirolimusconcentratie in het bloed na 1 dag met 90% af ten opzichte van de eerste 3 uur na implantatie van de stent. Tijdens dit farmacokinetische onderzoek bereikte de maximaal waargenomen concentratie sirolimus in bloed nooit de minimale therapeutische waarde van 3,0 ng/ml die noodzakelijk is voor een doeltreffende systemische toediening om het afstoten van organen bij patiënten te voorkomen. Door het verdwijnen van sirolimus uit de circulatie na implantatie van de stent zouden de systemische blootstelling en de bijwerkingen die worden geassocieerd met langdurige systemische toediening op therapeutisch niveau, verder moeten worden beperkt. Ondanks de beperkte systemische blootstelling aan sirolimus is in preklinische onderzoeken aangetoond dat er een consistente, lokale, arteriële toediening van sirolimus afkomstig uit de stent optreedt.

6.3 Interacties met geneesmiddelen en andere stoffen

Vanwege de beperkte systemische blootstelling aan sirolimus na implantatie van de stent zijn er geen formele onderzoeken uitgevoerd naar de interactie van geneesmiddelen met de HT Supreme™-stent. Zie paragraaf 5.8 (Geneesmiddelinteracties) en paragraaf 6.2 (Farmacokinetiek). Wanneer echter wordt overwogen een HT Supreme™-stent te plaatsen bij een patiënt die een geneesmiddel neemt waarvan bekend is dat dit een interactie kan hebben met sirolimus, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er zowel systemische als lokale geneesmiddelinteracties plaatsvinden in de vaatwand. De hoeveelheid geneesmiddel die in de bloedbaan circuleert na de implantatie van een HT Supreme™-stent, is aanzienlijk lager dan bij orale doses. Sirolimus wordt in grote mate gemetaboliseerd in de darmwand en de lever door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en ondergaat efflux van enterocytin in de dunne darm door P-glycoproteïne (P-gp). Daardoor kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van systemisch geabsorbeerd sirolimus worden beïnvloed door geneesmiddelen die inwerken op deze proteïnen. Remmers van CYP3A4 en P-gp kunnen een verhoogde concentratie sirolimus tot gevolg hebben, terwijl inductoren van CYP3A4 en P-gp de concentratie sirolimus kunnen verlagen. De farmacokinetische interactie tussen oraal toegediend sirolimus en gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen, wordt hieronder besproken. Er zijn geen onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met andere geneesmiddelen dan die hieronder worden beschreven.

6.4 Ketoconazol

Het toedienen van meerdere doses ketoconazol had een significante invloed op de snelheid en mate van absorptie en de sirolimusblootstelling na toediening van sirolimus in orale vorm. Dit was te zien aan een toename in de C_{max} , t_{max} en AUC van sirolimus van respectievelijk een factor 4,3, 38% en een factor 10,9. De uiteindelijke $t_{1/2}$ van sirolimus veranderde echter niet. Het toedienen van één dosis sirolimus had geen invloed op de stabiele ketoconazolconcentratie in plasma na 12 uur. Het wordt aangeraden sirolimus in de vorm van een orale oplossing of orale tabletten niet toe te dienen in combinatie met ketoconazol.

6.4.1 Rifampine

Bij een voorbehandeling van 14 gezonde vrijwilligers met meerdere doses rifampine (600 mg per dag gedurende 14 dagen) gevolgd door één dosis sirolimus van 20 mg, bleek de klaring van het oraal toegediende sirolimus aanzienlijk te zijn toegenomen met een factor 5,5 (bereik = 2,8 tot 10). Dit werd weerspiegeld in een gemiddelde afname in AUC en C_{max} van respectievelijk ongeveer 82% en 71%. Bij patiënten voor wie rifampine is geïndiceerd, moet worden overwogen om andere therapeutische middelen met een minder enzyminducerende werking te gebruiken.

6.4.2 Diltiazem

Een gelijktijdige orale toediening van een orale oplossing van 10 mg sirolimus en 120 mg diltiazem aan 18 gezonde vrijwilligers had een

significant effect op de biobeschikbaarheid van sirolimus. De C_{max} , t_{max} en AUC namen toe met respectievelijk een factor 1,4, 1,3 en 1,6. Sirolimus had geen invloed op de farmacokinetiek van diltiazem en diens metabolieten desacetyldiltiazem and desmethylidiltiazem.

6.4.3 Cyclosporine

De farmacokinetische interacties bij één dosis tussen cyclosporine en sirolimus werden onderzocht voor twee orale formules sirolimus in onderzoeken met 24 gezonde vrijwilligers. Vergeleken met de resultaten die werden verkregen bij alleen een orale toediening van sirolimus, nam bij een orale toediening van 10 mg sirolimus 4 uur na toediening van één dosis van 300 mg cyclosporine in de vorm van zachte gelatinecapsules de gemiddelde AUC-waarde van sirolimus toe met 33% tot 80% en de gemiddelde C_{max} van sirolimus met 33% tot 58%, afhankelijk van de sirolimusformule. Er werd geen significante invloed op de halfwaardetijd van sirolimus waargenomen. Er werd geen significante invloed op de gemiddelde AUC en gemiddelde C_{max} van cyclosporine waargenomen.

6.4.4 Geneesmiddelen die gelijktijdig kunnen worden toegediend zonder dosisaanpassing

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoeken naar de hieronder vermelde geneesmiddelen in combinatie met oraal toegediend sirolimus. Sirolimus en deze geneesmiddelen kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dat de doses moeten worden aangepast.

- acyclovir
- digoxine
- glyburide
- nifedipine
- norgestrel/ethinylestradiol
- prednisolon
- sulfamethoxazol/trimethoprim

6.4.5 Andere geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen die de concentratie sirolimus in het bloed kunnen verlagen, zijn onder meer:

- calciumkanaalblockers: nicardipine, verapamil;
- antimycotica: clotrimazol, fluconazol, itraconazol;
- antibiotica behorend tot de groep macroliden: claritromycine, erytromycine, troleandomycine;
- prokinetische middelen voor het maag-darmstelsel: cisapride, metoclopramide;
- overige geneesmiddelen: bromocriptine, cimetine, danazol, hiv-protaseeremmers (zoals ritonavir, indinavir).

Geneesmiddelen die het sirolimusgehalte kunnen verlagen, zijn onder meer:

- anti-epileptica: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne;
- antibiotica: rifabutine, rifampine.

Deze lijsten zijn niet volledig.

Grote voorzichtigheid is geboden als geneesmiddelen of andere stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, gelijktijdig worden toegediend met de implantatie van een HT Supreme™-stent.

6.4.6 Grapefruitsap

Grapefruitsap vermindert het CYP3A4-metabolisme van sirolimus.

6.4.7 Kruidenpreparaten

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is een inductor voor CYP3A4 en P-glycoproteïne. Omdat sirolimus een substraat is voor zowel cytochroom CYP3A4 als P-glycoproteïne, bestaat de kans dat het gebruik van sint-janskruid bij patiënten die een HT Supreme™-stent krijgen, een verlaagde concentratie sirolimus tot gevolg heeft.

6.4.8 Vaccinaties

Immunosuppressiva kunnen invloed hebben op de reactie op een vaccinatie. Daarom kan een vaccinatie in een bepaalde periode na het krijgen van een HT Supreme™-stent minder effectief zijn. Het gebruik van levende vaccins moet worden vermeden. Dit kunnen onder meer vaccins zijn tegen mazelen, de bof, rodehond, gele koorts en waterpokken, een oraal poliovaccin, het BCG-vaccin en het TV21a-vaccin tegen tyfus.

6.4.9 Geneesmiddelinteracties in laboratoriumtests

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar de interacties van sirolimus in veel toegepaste klinische laboratoriumtests.

6.5 Carcinogeniteit, genotoxiciteit en reproductieve toxiciteit

Alle componenten van de HT Supreme™-stent zijn eerder gebruikt in andere coronaire, geneesmiddel-eluerende stents. De kobalt-chroomleging die als basis voor de stent dient, wordt veel gebruikt in de meeste kransslagaderstents. De HT Supreme™-stent bevat een hoeveelheid sirolimus die vergelijkbaar is met die van de eerder op de markt gebrachte, sirolimus-eluerende Cypher®-stent. De basispolymeerlaag van poly-butylmethacrylaat (PBMA) is dezelfde als die wordt gebruikt voor de Cypher®-stent, en ook voor de Xience®, Promus™ en Endeavor Resolute® geneesmiddel-eluerende stents. De bovenlaag van biologisch afbreekbaar polyactisch co-glycolzuur (PLGA) wordt ook gebruikt op de Synergy®-stent.

Daarom zijn tests die eerder al werden uitgevoerd op deze stents, tevens van toepassing op de HT Supreme™-stent.

De HT Supreme™-stent is geëvalueerd met betrekking tot genotoxiciteit in drie verschillende testsystemen: de Ames-terugmutatietest met bacteriën, de in-vitrotest met muizenlymfroom en de in-vivomicrocucleustest bij muizen. Uit de resultaten van deze tests is gebleken dat de HT Supreme™-stent noch mutageen noch clastogeen van aard is.

De sirolimuscomponent van de HT Supreme™-stent is beoordeeld op carcinogene en reproductieve toxiciteit met betrekking tot het gebruik als immunosuppressivum in veel hogere doses. Deze gegevens zijn beschikbaar als onderdeel van de Rapamune®-producttest. Er zijn onderzoeken naar carcinogeniteit uitgevoerd bij vrouwelijke ratten en mannelijke en vrouwelijke ratten. In het onderzoek met vrouwelijke muizen dat 86 weken duurde en waarbij doseringen van 0, 12,5, 25 en 50/6 mg/kg/dag werden gegeven (de dosering werd verlaagd van 50 naar 6 mg/kg/dag in week 31 vanwege een infectie die secundair was aan immunosuppressie), werd een statistisch significante toename in maligne lymfoom waargenomen bij alle doseringen (ongeveer 86 tot 357 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen (Maximum Recommended Human Dose, MRHD)) vergeleken met de controlegroep. In het onderzoek met ratten dat 104 weken duurde en waarbij doseringen van 0, 0,05, 0,1 en 0,2 mg/kg/dag werden gegeven, werd een verhoogde incidentie van testiculaire adenoom waargenomen bij de groepen van 0,1 en 0,2 mg/kg/dag (ongeveer 1,4 tot 2,9 keer de MRHD).

Er werd geen effect op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten gezien na toediening van sirolimus in doseringen tot maximaal 0,5 mg/kg (ongeveer 7 keer de MRHD). Bij mannelijke ratten bleek er geen significant verschil in vruchtbaarheidspercentage te zijn vergeleken met de controlegroep bij een dosering van 2 mg/kg (ongeveer 28 keer de MRHD). Er werden afnames in testikelgewicht en/of histologische laesies (tubulaire atrofie en tubulaire reuzencellen) waargenomen bij ratten na doseringen van 0,65 mg/kg (ongeveer 9 keer de MRHD) en hoger, en in een onderzoek met apen bij 0,1 mg/kg (ongeveer 1,4 keer de MRHD) en hoger. Het aantal zaadcellen bij mannelijke ratten nam af na toediening van sirolimus gedurende 13 weken met een dosering van 6 mg/kg (ongeveer 85 keer de MRHD), maar 3 maanden nadat de dosering werd gestopt, trad er verbetering op.

Op basis van deze gegevens en het feit dat veel hogere doses sirolimus veilig zijn gebruikt als immunosuppressivum, mag worden verwacht dat de geneesmiddelbelasting van de HT Supreme™-stent op de lange termijn geen nadelige gevolgen heeft, ook niet wat betreft carcinogeniteit. Uit de gepubliceerde literatuur blijkt dat voor zowel de basislaag als de bovenlaag van polymeer geen enkele indicatie van genotoxiciteit, carcinogeniteit of reproductieve toxiciteit geldt. Gezien de voorgeschiedenis van een veilig klinisch gebruik als coating voor andere geneesmiddel-eluerende stents, mag worden aangenomen dat deze coatings niet bijdragen aan genotoxicische effecten op de lange termijn. Het PBMA-polymeer is een permanente coating en het PLGA-polymeer wordt afgebroken tot melkzuur en glycolzuur, twee natuurlijke verbindingen die snel worden gemetaboliseerd tot kool dioxide en water via de normale metabole route.

6.6 Zwangerschap

Zwangerschaps categorie C: Er zijn geen toereikende en goed-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd naar sirolimus of de HT Supreme™-stent bij zwangere vrouwen. In onderzoeken bij konijnen werd geen effect van sirolimus op de ontwikkeling waargenomen bij een toxische maternale dosering van 0,05 mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de dosis die wordt afgegeven door een stent met een coating van 285 µg sirolimus, aangepast aan het lichaamsoppervlak). Voorafgaand aan de implantatie van een HT Supreme™-stent moet een doeltreffende vorm van anticonceptie worden gestart en deze moet worden voortgezet tot een jaar na de implantatie. De HT Supreme™-stent mag alleen worden gebruikt tijdens de zwangerschap als de mogelijke voordelen groter zijn dan de mogelijke risico's.

6.7 Lactatie

Het is niet bekend of sirolimus wordt verspreid in moedermelk. De farmacokinetische eigenschappen en veiligheidsprofielen van sirolimus zijn ook niet bepaald bij zuigelingen. Daarom moet aan moeders worden verteld dat sirolimus mogelijk ernstige bijwerkingen kan hebben voor zuigelingen die borstvoeding krijgen. Voorafgaand aan de implantatie van een HT Supreme™-stent moet goed worden overwogen of het geven van borstvoeding moet worden gestaakt en of er een andere percutane coronaire interventie kan worden uitgevoerd.

7. OVERZICHT VAN KLINISCHE ONDERZOEKEN

Op dit moment zijn er één voltooid onderzoek en drie lopende, gerandomiseerde, prospectieve onderzoeken naar de tweede generatie HT Supreme™-stent. Het PIONEER I-onderzoek in Europa is volledig geregistreerd (170 proefpersonen) en er zijn gegevens van 3 jaar follow-up beschikbaar. De onderzoeken PIONEER II, PIONEER II-OCT en PIONEER III worden wereldwijd uitgevoerd.

7.1 Het PIONEER I-onderzoek

Het PIONEER I-onderzoek is een in Europa gebaseerd, prospectief, gerandomiseerd "first-in-man" onderzoek dat in meerdere centra werd uitgevoerd en waarin de veiligheid en werkzaamheid van de sirolimus-eluerende stent van biologisch afbreekbaar polymeer van het HT Supreme™ DES-systeem werden vergeleken met de Resolute Integrity-zotarolimusstent van duurzaam polymeer bij patiënten met de-novolaesies aan de kransslagader. Het enkelblinde klinische PIONEER I-onderzoek met een randomisering van 1:1 werd uitgevoerd in 14 interventionele hartcentra in Nederland, België, Spanje en Portugal. Er vond een klinische follow-up plaats 1 maand, 9 maanden, 24 maanden en 36 maanden na implantatie van de stent. Er werd een angiografische beoordeling (QCA) van alle proefpersonen uitgevoerd op de baseline (vóór en na de ingreep) en bij het follow-upbezoek na 9 maanden. De deelnemende proefpersonen (n' = 170) hadden een gedocumenteerde stabiele of onstabiele angina of stille ischemie en maximaal twee onbehandelde de-novolaesies aan de kransslagader in twee verschillende epicardiale bloedvaten. Het primaire eindpunt van het onderzoek was 'late lumen loss' (LLL) in de stent 9 maanden na implantatie van de stent volgens een offline QCA-beoordeling.

Het onderzoek wordt nu als voltooid beschouwd voor wat betreft de primaire eindpunten en een follow-up van 3 jaar.

7.2 Het PIONEER II-onderzoek

Het PIONEER II-onderzoek is een prospectief klinisch onderzoek dat wordt uitgevoerd in meerdere centra in China om de werkzaamheid en veiligheid van de HT Supreme™ DES sirolimus-eluerende stent van biologisch afbreekbaar polymeer bij patiënten met coronaire de-novolaesies te evalueren. Het onderzoek omvat twee armen: De eerste arm is een gerandomiseerde controleonderzoek waarin de HT Supreme™ DES wordt vergeleken met de eerste generatie BuMA als het controleartikel.

Het primaire eindpunt is 'late lumen loss' na 9 maanden op basis van een QCA. De tweede arm is ontworpen om objectieve prestatiecriteria (OPC) te genereren met een primair eindpunt van TLF (target lesion failure, falen van de doellaesie) na 1 jaar. Alle deelnemende proefpersonen ondergaan een 5 jaar lange klinische follow-up. De inschrijving van proefpersonen voor het PIONEER II-onderzoek, zowel voor de controlearm als de OPC-arm, is in 2018 voltooid en de angiografische QCA-follow-up na 9 maanden en het follow-upbezoek na 1 jaar worden momenteel uitgevoerd. Op dit moment zijn er nog geen gegevens beschikbaar.

7.3 Het PIONEER II OCT-onderzoek

PIONEER II OCT is een prospectief, gerandomiseerd onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd en waarin de HT Supreme-stent wordt vergeleken met de Xience-stent voor wat betreft de mate van neointima-vorming na 1 en 2 maanden. Dit wordt bepaald met behulp van beeldvorming met optische coherentietomografie (OCT) na implantatie van de stent bij patiënten met aandoeningen aan de kransslagader en een hoog risico op bloedingen.

Het doel van het onderzoek is OCT-beeldvormingsgegevens van de HT Supreme-stent te vergelijken met gegevens van de Xience-stentreeks met coating van duurzaam polymeer, en zo op basis van de OCT-beeldvormingstechniek bewijs te leveren van het snelle genezende vermogen van de HT Supreme-stent. Het primaire eindpunt is de mate van de strut bedekking na 1 of 2 maanden.

In totaal namen er 82 patiënten deel aan het PIONEER II OCT-onderzoek in 8 centra in China. In totaal waren 75 patiënten beschikbaar voor OCT-follow-up: 16 patiënten (met 18 laesies) werden gerandomiseerd naar een behandeling met de HT Supreme-stent en 15 patiënten (met 17 laesies) werden gerandomiseerd naar een behandeling met de Xience-stent in cohort 1 met een OCT-analyse na 1 maand; 21 patiënten (met 21 laesies) werden

gerandomiseerd naar een behandeling met de HT Supreme-stent en 23 patiënten (met 28 laesies) werden gerandomiseerd naar een behandeling met de Xience-stent in cohort 2 met een OCT-analyse na 2 maanden.

Uit de resultaten van de OCT-follow-up na 1 maand (cohort 1) bleek dat het percentage bedekking van strut bedekking significant hoger was in de HT Supreme-groep dan in de Xience-groep (83,8% versus 73,0%, $P_{\text{superioriteit}} = 0,037$), terwijl de gemiddelde neointima-opervlakte groter was voor de HT Supreme-groep dan voor de Xience-groep (0,63 mm² versus 0,36 mm², $P = 0,008$).

Uit de resultaten van de OCT-follow-up na 2 maanden (cohort 2) bleek dat het percentage bedekking van struts hoger was voor de HT Supreme-stent dan in de Xience-groep (80,3% versus 73,3%, $P_{\text{non-inferioriteit}} = 0,006$), terwijl de gemiddelde neointima-opervlakte groter was voor de HT Supreme-groep dan voor de Xience-groep (0,63 mm² versus 0,49 mm², $P = 0,16$).

7.4 Het PIONEER III-onderzoek

PIONEER III is een prospectief klinisch onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd in de Verenigde Staten, Canada, Japan en Europa. Het PIONEER III-onderzoek is gericht op het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van de HT Supreme-stent bij patiënten met coronaire de-novolaesies in vergelijking met stents uit de Xience/Promus-reeks. De primaire analyse is een non-inferioriteitstest waarin de HT Supreme DES wordt vergeleken met een met duurzaam polymeer gecoatete, everolimus-eluerende stent (DP EES), met als primaire veiligheids- en werkzaamheidseindpunten het falen van de doellaesie na 12 maanden. In totaal nemen zullen 1632 patiënten (randomisering 2:1 naar HT Supreme versus de controlegroep) deelnemen aan het onderzoek in 100 centra over de hele wereld.

De inschrijving van proefpersonen voor het PIONEER III-onderzoek is in 2019 en het follow-upbezoek na 1 jaar worden momenteel uitgevoerd.

Het onderzoek bevindt zich nog in de inschrijvingsfase. Er zijn momenteel nog geen gegevens beschikbaar.

8. MOGELIJKE BIJWERKINGEN/COMPLICATIES

Mogelijke bijwerkingen en complicaties (in alfabetische volgorde) die kunnen worden geassocieerd met het gebruik van coronaire stents, IVUS-instrumenten (intravasculaire echografie) en PCI (percutane coronaire interventie), zijn onder andere:

- allergische reactie (op contrastmiddel, trombocyt aggregatiemmers, het materiaal van het stentsysteem of de polymeercoating);
- aritmieën;
- aneurysma's;
- spasme van de kransslagader;
- overlijden;
- dissectie;
- mislukte plaatsing van de stent;
- bloeding waarvoor transfusie nodig is;
- hypotensie/hypertensie;
- onvolledige appositie van de stent;
- infectie en pijn op de inbrengplaats in het bloedvat;
- stentembolisatie.

Als de hierboven vermelde complicaties optreden, kan het nodig zijn een herhaalde katheterisatie, noodbypassoperatie en/of percutane coronaire interventie uit te voeren. Deze complicaties kunnen ook lijden tot een myocardinfarct of overlijden. De volgende aanvullende bijwerkingen/complicaties (in alfabetische volgorde) kunnen worden geassocieerd met het gebruik van sirolimus:

- afwijkende waarden bij leverfunctietests;
- anemie;
- diarree;
- hypercholesterolemie;
- overgevoeligheid, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties;
- hypertriglyceridemie;
- infecties;
- leukopenie;
- nierfalen;
- pseudoaneurysma's;
- trombocytopenie.

Voor het HT Supreme™-stentpolymer gelden dezelfde bijwerkingen/complicaties als voor andere stentcoatings. Deze bijwerkingen/complicaties zijn onder meer (in alfabetische volgorde):

- allergische reactie;
- focale infectie op de plaats van de stentimplantatie;
- restenose van de gestente slagader.

Er kunnen andere bijwerkingen en complicaties optreden die op dit moment niet kunnen worden voorzien.

9. PERSOONLIJKE AFSTEMMING VAN DE BEHANDELING

Zie ook paragraaf 5 (Voorzorgsmaatregelen). Voordat het HT Supreme™-stentsysteem wordt gebruikt, moeten voor elke patiënt zorgvuldig de risico's en voordelen worden overwogen. Een van de factoren die moet worden beschouwd bij de selectie van patiënten, is een beoordeling van het risico van het langdurig gebruik van antistollingsmiddelen. Bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen (bijvoorbeeld patiënten met een recente actieve gastritis of maagzweer), moet doorgaans het plaatsen van een stent worden vermeden. In combinatie met de HT Supreme™-stent moeten trombocyt aggregatiemmers worden gebruikt. Artsen dienen de huidige richtlijnen van het ACC/de AHA/de SCAI, zoals beschreven in paragraaf 5.2 (Kuur met trombocyt aggregatiemmers vóór en na de ingreep), te volgen. Bij het bepalen van de specifieke kuur met trombocyt aggregatiemmers/anticoagulantia die voor een patiënt moet worden toegepast, moet in het algemeen rekening worden gehouden met de specifieke behoeften van elke afzonderlijke patiënt.

Voor elke patiënt moet de juiste maat HT Supreme™-stent worden bepaald die past bij de specifieke coronaire anatomie van de patiënt. Het is de verantwoordelijkheid van de arts om de juiste maat (diameter en lengte) van het hulpmiddel te kiezen.

Voordat het HT Supreme™-stentsysteem wordt gebruikt, moeten voor elke patiënt zorgvuldig de eerder beschreven risico's en voordelen worden overwogen. Er moet een beoordeling worden uitgevoerd van comorbiditeiten die het risico op slechte initiële resultaten bij PCI of het risico op een noodbypassoperatie verhogen.

10. ADVISERING EN INFORMATIEVERSTREKKING AAN DE PATIËNT

Bij het adviseren van patiënten over dit product moeten artsen het volgende in overweging nemen:

- Bespreek de risico's die gepaard gaan met het plaatsen van een stent.
- Bespreek de risico's die worden geassocieerd met een sirolimus-eluerende stent.
- Bespreek de risico's die gepaard gaan met het vroegtijdig afbreken van de therapie met trombocyt aggregatiemmers.
- Bespreek de risico's van late stentrestenose bij het gebruik van geneesmiddel-eluerende stents bij patiënten met een verhoogd risico.
- Bespreek de risico's/voordelen voor de specifieke patiënt.
- Bespreek met de patiënt dat deze zijn of haar huidige levensstijl onmiddellijk na de ingreep moet veranderen en maak duidelijk dat dit geldt voor de lange termijn.

De volgende materialen over dit product zijn beschikbaar voor de patiënt:

- Een informatiegids voor de patiënt met informatie over aandoeningen aan de kransslagader, de implantatieprocedure en het HT Supreme™-stentsysteem (beschikbaar gesteld aan de arts);
- een stentimplantaatkaart met zowel patiëntinformatie als informatie over het stentimplantaat (meegeleverd in de verpakking).

11. WIJZE VAN LEVERING

- Steriel: Dit hulpmiddel is gesteriliseerd door bestraling met E-beam. Niet-pyrogeen. Dit hulpmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw steriliseren. Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.
- Inhoud: Eén (1) HT Supreme™-stentsysteem en één (1) stentimplantaatkaart.
- Opslag: Bewaar het hulpmiddel in de oorspronkelijke verpakking op een droge, donkere, koele plaats. Opslaan bij een temperatuur tussen 10 °C en 30 °C.
- Afvoeren: Na gebruik moeten dit product en de verpakking worden afgevoerd in overeenstemming met het standaardbeleid en de standaardprocedures van het ziekenhuis, de directie en/of de plaatselijke overheid.

12. INSTRUCTIES VOOR DE GEBRUIKER

Maak de geleidekatheter en de voerdraad gereed volgens de instructies van de fabrikant. Het HT Supreme™-stentsysteem is compatibel met voerdraden van 0,36 mm (0,014 inch). Zie het productetiket of paragraaf 12.2 (Benodigd materiaal) voor informatie over de compatibiliteit met specifieke geleidekatheters.

12.1 Inspectie voor gebruik

- Voordat de steriele verpakking wordt geopend, moet deze zorgvuldig worden geïnspecteerd en worden gecontroleerd op beschadiging van de steriele barrière. Gebruik het product niet als de integriteit van de steriele verpakking is aangetast.
- Scheur de foliezak open en neem de binnenzak eruit. Opmerking: Het buitenoppervlak van de foliezak is NIET steriel. Alleen de inhoud van de foliezak moet als steriel worden beschouwd.
- Neem het HT Supreme™-stentsysteem vóór gebruik voorzichtig uit de verpakking en controleer het systeem op verbuigingen, knikken en andere beschadigingen. Controleer of de stent niet uitsteekt voorbij de radiopake ballonmarker. Gebruik het systeem niet als er defecten worden waargenomen. De stent mag niet worden gehanteerd of aangeraakt met de vingers, omdat hierdoor contaminatie kan optreden, de coating beschadigd kan raken of de stent kan loskomen van de plaatsingsballoon.

Opmerking: Als de roestvrijstalen proximale schacht op enig moment tijdens het gebruik van het HT Supreme™-stentsysteem verbuigt of knikt, mag de katheter niet langer worden gebruikt.

12.2 Benodigd materiaal

- Geleidekatheter met een minimale binnendiameter van 1,42 mm (5 Fr/0,056 inch)
- Injectiespuit van 10-20 cc
- Gehepariniseerde normale zoutoplossing
- Voerdraad met een maximale buitendiameter van 0,36 mm (0,014 inch)
- Draaibare hemostaseklep met de juiste minimale binnendiameter (2,44 mm/0,096 inch)
- Contrastmiddel verdund met gehepariniseerde normale zoutoplossing in de verhouding 1:1
- Vulinstrument
- Torsie-instrument
- Driewegstopkraan
- Predilatatiekatheter
- Voerdraadintroducer
- Geschikte arteriële sheath
- Geschikte anticoagulantia en trombocytenuitremmers

12.3 Voorbereiding

12.3.1 De verpakking verwijderen

Opmerking: Het buitenoppervlak van de foliezak is NIET steriel. Alleen de inhoud van de foliezak moet als steriel worden beschouwd.

1. Neem het plaatsingssysteem voorzichtig uit de beschermhuis, zodat dit kan worden klaargemaakt voor gebruik. Tijdens het uitnemen mag de hypotube niet worden verbogen of geknikt.
2. Verwijder de productmandrijn en de beschermhuis van de stent door de katheter net proximaal van de stent (bij de proximale aanhechtingsplaats van de ballon) vast te nemen en met de andere hand de stentbescherming vast te pakken en voorzichtig in distale richting te verwijderen. Als er een ongewone weerstand wordt gevoeld tijdens het verwijderen van de mandrijn en de beschermhuis van de stent, mag het product niet worden gebruikt en moet een ander product worden genomen. Volg de retourprocedure voor het product om het ongebruikte hulpmiddel terug te sturen.

12.3.2 Het voerdradlumen spoelen

Spoel het voerdradlumen met gehepariniseerde normale zoutoplossing tot er vloeistof uit de uitgangsinkeping van de voerdraad komt.

Opmerking: De stent mag niet worden aangeraakt tijdens het spoelen van het voerdradlumen, omdat hierdoor de positie van de stent op de ballon kan worden verstoord.

12.3.3 Het plaatsingssysteem voorbereiden

1. Prepareer een vulinstrument/injectiespuit met verdund contrastmiddel.
2. Bevestig een vulinstrument/injectiespuit aan de stopkraan en bevestig deze aan de vulpoort van het product. De hypotube van het product mag niet worden gebogen tijdens het aansluiten van het vulinstrument/de injectiespuit.
3. Breng het plaatsingssysteem in een verticale positie met de tip naar beneden gericht.
4. Open de stopkraan naar het plaatsingssysteem, pas 30 seconden lang een negatieve druk toe en breng dit daarna terug tot een neutrale druk zodat het plaatsingssysteem wordt gevuld met contrastmiddel.

5. Sluit de stopkraan naar het plaatsingssysteem en verwijder alle lucht uit het vulinstrument/de injectiespuit.
6. Herhaal stap 3 tot en met 5 tot alle lucht is verwijderd. Als er luchtbellen aanwezig blijven, mag het product niet worden gebruikt.
7. Als er een injectiespuit werd gebruikt, moet nu een geprepareerd vulinstrument worden aangesloten op de stopkraan.
8. Open de stopkraan naar het plaatsingssysteem.
9. Houd de druk neutraal.

Opmerking: Pas geen negatieve druk toe op het plaatsingssysteem als dit wordt ingebracht in het bloedvat. Daardoor kan de stent loskomen van de ballon.

Opmerking: Als er lucht wordt waargenomen in de schacht, moeten stap 3 tot en met 5 van paragraaf 12.3.3 (Het plaatsingssysteem voorbereiden) worden herhaald om te voorkomen dat de stent ongelijkmatig wordt geëxpandeerd.

12.3.4 Plaatsingsprocedure

1. Prepareer de inbrengplaats in het bloedvat voor volgens de standaardprocedure.
2. Voer een predilatatie van de laesie uit met een PTCA-katheter die de juiste lengte en diameter heeft voor het te behandelen bloedvat/de te behandelen laesie. Beperk de longitudinale lengte van de predilatatie met de PTCA-balloon om te voorkomen dat er een vaatletselgebied wordt gecreëerd buiten de grenzen van de HT Supreme™-stent.
- Opmerking:** De stentdiameter die wordt vermeld op het etiket, verwijst naar de binnendiameter van de geëxpandeerde stent.
3. Houd de druk op het vulinstrument dat is aangesloten op het plaatsingssysteem neutraal. Draai de hemostaseklep zo ver mogelijk open.
4. Laad het plaatsingssysteem op het proximale gedeelte van de voerdraad terwijl u de voerdraad op zijn plaats houdt in de doellaesie.
5. Voer het plaatsingssysteem voorzichtig op in de geleidekatheter en over de voerdraad naar de doellaesie. Als er een RX-systeem (rapid exchange, snelle uitwisseling) wordt gebruikt, moet de hypotube recht worden gehouden. Zorg dat de geleidekatheter stabiel is voordat u het stentsysteem opvoert in de kransslagader.

Opmerking: Als er ongewone weerstand wordt gevoeld voordat de stent uit de geleidekatheter komt, mag de doorgang niet worden geforceerd. Weerstand kan duiden op een probleem en als er te veel kracht wordt uitgeoefend, kan de stent beschadigd raken of loskomen. Houd de voerdraad op zijn plaats in de laesie en verwijder het plaatsingssysteem en de geleidekatheter als één geheel.

6. Voer het plaatsingssysteem op over de voerdraad naar de doellaesie onder rechtstreekse visualisatie door middel van fluoroscopie. Gebruik de radiopake ballonmarkers om de stent in de laesie te positioneren. Bevestig de positie van de stent met behulp van angiografie. Als de positie van de stent niet optimaal is, moet de stent voorzichtig opnieuw worden gepositioneerd of worden verwijderd (zie paragraaf 5.13.3 (Het stentsysteem verwijderen)). De ballonmarkers geven de beide randen van de stent en de schouders van de ballon aan. Als de stent niet correct is gepositioneerd in de doellaesie, mag de stent niet worden geëxpandeerd.

Opmerking: Als er weerstand wordt gevoeld op enig moment tijdens het binnengaan van de laesie of het verwijderen van het plaatsingssysteem na implantatie van de stent, moet het volledige systeem als één geheel worden verwijderd. Zie paragraaf 5.13.3 (Het stentsysteem verwijderen) voor specifieke instructies voor het verwijderen van het plaatsingssysteem.

7. Draai de draaibare hemostaseklep dicht. De stent is nu klaar om te worden ontplooid.

12.4 Ontplooingsprocedure

LET OP: Raadpleeg tabel 13.1 Vuldruk voor de HT Supreme™-stent vs. binnendiameter van de stent.

1. Voordat de stent wordt ontplooid, moet de juiste positie van de stent ten opzichte van de doellaesie opnieuw worden bevestigd met behulp van de radiopake ballonmarkers.
2. Ontplooi de stent langzaam door de druk in het plaatsingssysteem elke 5 seconden met 2 atmosfeer te verhogen, tot de stent volledig is geëxpandeerd. Het is gebruikelijk om een initiële ontplooiingsdruk na te streven waarbij een binnendiameter van de stent wordt bereikt die ongeveer 1,1 keer de referentievatdiameter bedraagt. (Zie tabel 13.1). Houd deze druk 30 seconden lang vast. Indien nodig kan het plaatsingssysteem opnieuw onder druk worden gebracht of kan de druk verder worden verhoogd om een volledige appositie van de stent aan de vaatwand te realiseren. De op het etiket vermelde nominale barstdruk (RBP) van 18 atm

voor een diameter van 2,25 mm tot 3,50 mm en 16 atm voor een diameter van 4,0 mm mag niet worden overschreden.

3. Bedek de gehele laesie en het met de ballon behandelde gebied (inclusief dissecties) met de HT Supreme™-stent en zorg ervoor dat er proximaal en distaal van de laesie ook voldoende gezond weefsel door de stent wordt bedekt.
4. Laat de ballon leeglopen door het vulinstrument 30 seconden lang op negatieve druk te houden. Controleer of de ballon volledig leeg is voordat u het plaatsingssysteem probeert te verplaatsen. Als er een ongewone weerstand wordt gevoeld tijdens het terugtrekken van het stentplaatsingssysteem, moet speciale aandacht worden besteed aan de positie van de geleidekatheter.
5. Controleer de positie en ontplooiing van de stent met behulp van standaard angiografietechnieken. Voor een optimaal resultaat moet het gehele gestenoseerde vaatsegment worden bedekt door de stent. Tijdens de expansie van de stent moet visualisatie door middel van fluoroscopie worden toegepast om goed te kunnen beoordelen wat de optimale diameter voor de geëxpandeerde stent is vergeleken met de proximale en distale diameter(s) van de kransslagader. Bij optimale expansie maakt de stent volledig contact met de vaatwand. Het contact tussen de stent en de vaatwand moet worden gecontroleerd met routinematige angiografie of intravasculaire echografie (IVUS).

6. Als de diameter van de ontplooid stent nog altijd niet groot genoeg is ten opzichte van de referentievatdiameter, kan een grotere ballon worden gebruikt om de stent verder te expanderen. Als het angiografische beeld aanvankelijk suboptimaal is, kan de stent verder worden geëxpandeerd met behulp van een dilatatiekatheter met een niet-compliante hogedrukballoon met laag profiel. Als dit nodig is, moet het gestente segment voorzichtig opnieuw worden gepasseerd met een voerdraad in staat van

prolaps om de geometrie van de stent niet te verstoren. Ontplooid stents mogen niet in een ondergedilateerde toestand worden gelaten.

7. Als er meer dan één HT Supreme™-stent nodig is om de laesie en het met de ballon behandelde gebied te bedekken, wordt aangeraden de stents deels te laten overlappen, om te voorkomen dat restenose optreedt in de ruimte tussen de stents. Om er zeker van te zijn dat er geen ruimte tussen de stents ontstaat, moeten de banden van de ballonmarkers van de tweede HT Supreme™-stent voorafgaand aan de expansie binnen de ontplooid stent worden gepositioneerd.

8. Controleer de positie van de stent en de angiografische resultaten opnieuw. Herhaal de vulprocedure tot de stent optimaal is ontplooid.

12.5 Verwijderingsprocedure

1. Laat de ballon leeglopen door het vulinstrument 30 seconden lang op negatieve druk te houden. Controleer of de ballon volledig leeg is voordat u het plaatsingssysteem probeert te verplaatsen. Als er een ongewone weerstand wordt gevoeld tijdens het terugtrekken van het stentplaatsingssysteem, moet speciale aandacht worden besteed aan de positie van de geleidekatheter.
2. Draai de draaibare hemostaseklep volledig open.

3. Houd de voerdraad op zijn plaats, houd het vulinstrument onder negatieve druk en trek het plaatsingssysteem terug.

Opmerking: Als er weerstand wordt gevoeld op enig moment tijdens het binnengaan van de laesie of het verwijderen van het plaatsingssysteem na implantatie van de stent, moet het volledige systeem als één geheel worden verwijderd. Zie paragraaf 5.13.3 (Het stentsysteem verwijderen) voor specifieke instructies voor het verwijderen van het plaatsingssysteem.

4. Draai de draaibare hemostaseklep dicht.

5. Herhaal de angiografie om het gestente gebied te beoordelen. Als verdere dilatatie nodig is, moet ervoor worden gezorgd dat de uiteindelijke stentdiameter overeenkomt met de referentievatdiameter. Verzeker u ervan dat de stent niet ondergedilateerd is.

12.6 Dilatatie van stentsegmenten na ontplooiing

Er moet alles aan worden gedaan om ervoor te zorgen dat de stent niet ondergedilateerd is. Als de diameter van de uitgevouwde stent nog altijd niet groot genoeg is ten opzichte van de vaatdiameter of als de stent niet volledig contact maakt met de vaatwand, kan een grotere ballon worden gebruikt om de stent verder te expanderen. De stent kan verder worden geëxpandeerd met behulp van een dilatatiekatheter met een niet-compliante hogedrukballoon met laag profiel. Als dit nodig is, moet het gestente segment voorzichtig opnieuw worden gepasseerd met een voerdraad in staat van prolaps om te voorkomen dat de stent losraakt. De ballon moet in de stent worden gecentreerd en mag niet buiten het gestente

gebied uitsteken.

LET OP: De stent mag niet verder worden gedilateerd dan de volgende grenzen voor de maximale binnendiameter van de stent.

Nominale stentdiameter (mm)	Maximale binnendiameter van de stent (mm)
2,25 tot 3,00	3,34 mm
3,25 tot 4,00	4,14 mm

13. INFORMATIE OVER IN-VITROCOMPLIANTIE

Tabel 13.1: Vuldruk voor de HT Supreme™-stent vs. binnendiameter van de stent

Vuldruk		Binnendiameter van de stent (mm)						
atm	kPa	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	4,00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90
12	1216	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10
16**	1621	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91	
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98	

Opmerking: Deze informatie is gebaseerd op in-vitrotests bij 37 °C waarbij geen rekening is gehouden met de weerstand van de laesie. Ten minste 99,9 procent van de ballonnen (met een betrouwbaarheid van 95 procent) barst niet bij of onder deze druk. Het gebruik van een drukmeter wordt aanbevolen om overdruk te voorkomen. De omvang van de stentexpansie moet worden bevestigd door middel van radiografie.

* Nominale druk: 1013 kPa (10 atm)

** Nominale barstdruk: 1824 kPa (18 atm) voor stentdiameters tot 3,50 mm, 1621 kPa (16 atm) voor een stentdiameter van 4,00 mm. **NIET OVERSCHRIJDEN.**

14. WAARSCHUWING TEN AANZIEN VAN HERGEBRUIK

Gebruik het product niet als de steriele barrière is beschadigd.

Het product is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij één patiënt. Het product mag niet worden hergebruikt, opnieuw worden verwerkt of opnieuw worden gesteriliseerd.

15. HOUDBAARHEIDSDATUM

Het product kan tot maximaal 12 maanden na de sterilisatiedatum worden bewaard.

16. GARANTIE EN BEPERKINGEN

Sino Medical Sciences Technology Inc. heeft zich toegeegd op de productie van het HT Supreme™-stentsysteem. Sino Medical Sciences Technology Inc. garandeert dat alle producten vrij zijn van materiaal- en productiefouten.

17. VERKLARING

Sino Medical Sciences Technology Inc. is niet aansprakelijk voor ongevallen, letsel en schade als gevolg van hergebruik van het product, selectie van een onjuiste stentmaat, verkeerde bediening of andere menselijke fouten (direct of indirect).

Português

1. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O Sistema de Stent Coronário Revestido por Fármaco HT Supreme™ (sistema de stent HT Supreme™) é um produto de combinação dispositivo/fármaco que consiste num stent coronário expansível em liga de cobalto-crómio (CoCr) com um balão revestido por fármaco e um sistema de entrega. O stent é revestido por uma camada de polímero de base não absorvível e uma camada superior de polímero biodegradável com eluição de fármaco. A camada de polímero biodegradável que elui o fármaco consiste numa mistura de sirolimus com um polímero biodegradável. O stent é entregue através de um sistema de entrega de troca rápida expansível por balão. As principais características do sistema de stent HT Supreme™ estão descritas na Tabela 1.1.

Tabela 1.1: Descrição dos Componentes do Sistema de Stent

HT Supreme™

Parâmetro	Características
Características do Stent	
Comprimento dos Stents Disponíveis (mm)	10; 15; 20; 25; 30; 35
Diâmetro dos stents disponíveis s (mm)	2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50; 4,00
Materiais dos Stents	Liga de cobalto-crómio (CoCr) L-605 de grau médico
Camada de Polímero Base	Uma camada não erodível de poli(metacrilato de n-butila) (PBMA, sigla em inglês) ligada, por ligação covalente, à superfície do stent.
Componente: Fármaco	Um revestimento isolante de um polímero biodegradável carregado com 1,2 µg/mm ² de sirolimus com um teor nominal máximo de fármaco de 285 µg no stent grande (4,00 x 35 mm).
Características do Sistema de Entrega	
Comprimento Útil (cm)	145
Design	<ul style="list-style-type: none"> Porta de acesso único ao lúmen de insuflação. A ranhura de saída do fio-guia está localizada a 23,5 cm da ponta. Concebido para fios-guia de ≤ 0,014" (0,36 mm). Dois marcadores em posição proximal da haste do sistema de entrega (a 87 cm e 97 cm da ponta distal) indicam a posição relativa do sistema de entrega até ao extremo do cateter-guia das artérias braquial ou femoral.
Componente: Balão	Um balão semi-compatível com dois marcadores radiopacos localizados na haste do cateter para indicar o posicionamento do balão e o comprimento do stent expandido.
Pressão de Insuflação do Balão	<ul style="list-style-type: none"> Pressão Nominal de Insuflação: 10 atm (1013 kPa) para todos os tamanhos Pressão Nominal de Ruptura (RBP) 18 atm (1824 kPa) para os diâmetros 2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; e 3,50, e 16 atm (1621 kPa) para o diâmetro 4,00
Diâmetro Interno do Cateter-Guia	5 F, ≥0,056" D.I. (1,42 mm)
Diâmetro Externo da Haste do Cateter (nominal)	<ul style="list-style-type: none"> Proximal: 2,0 F (0,68 mm) Distal: 2,9 F (0,95 mm)
Perfil de Cruzamento do Sistema	<ul style="list-style-type: none"> Distal: 3,6 F (≤1,20 mm) para os diâmetros 2,25; 2,50; 2,75; e 3,00 mm 3,9 F (≤1,30 mm) para o diâmetro 3,25; 3,50 e 4,00 mm Proximal: 2,9 F (≤0,95 mm) para todos os tamanhos

1.1 Descrição dos Componentes do Dispositivo

O stent HT Supreme™ é fabricado em liga de cromo cobalto (CoCr) L605 e está disponível em múltiplas combinações de diâmetro e comprimento, conforme descrito na Tabela 1.1. O stent é revestido por uma fina camada de polímero não-erodível, poli(metacrilato de n-butila) (PBMA) combinada por ligação covalente, à superfície do stent. Uma camada superior consiste de sirolimus embebido em ácido polilático co-glicólico (PLGA) biodegradável. O stent HT Supreme™ é entregue através de um sistema de entrega de troca rápida expansível por balão com um comprimento útil de 145 cm, compatível com fios-guia de ≤ 0,014" e com cateteres-guia com diâmetros ≥ 5 F (0,056"). Marcadores radiopacos localizados na haste do cateter indicam o comprimento útil do balão.

1.2 Descrição dos Componentes do Fármaco e do Polímero

O stent HT Supreme™ é revestido pelo fármaco, sirolimus (princípio ativo), numa mistura com um polímero biodegradável (princípio inativo). Uma camada de polímero base (princípio inativo) é concebida para garantir a adesão do revestimento superior composto por fármaco/polímero biodegradável ao stent.

1.2.1 Sirolimus (Princípio Ativo)

O princípio ativo farmacêutico encontrado no stent HT Supreme™ é o sirolimus, também conhecido como Rapamicina. Sirolimus é uma lactona macrocíclica produzida por organismos da espécie

Streptomyces Hygroscopicus. O nome químico do sirolimus é (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecaidro-9,27-diidroxi-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6, 8, 12, 14, 20,26-hexametil-23,27-epóxi-3H-pirido [2,1-c] [1,4] oxazacicloentriacantina-1, 5, 11, 28,29 (4H, 6H, 31H)-pentona. A sua fórmula molecular é C₅₁H₇₉NO₁₃ e o seu peso molecular é 914,2 (g/mol). A estrutura química é apresentada na Figura 1.1.

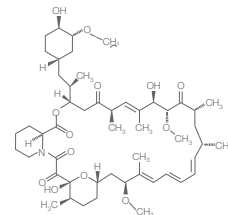


Figura 1.1 Estrutura Química do Sirolimus

1.2.2 Camada de Polímero Base e Polímero Biodegradável (Princípios Inativos)

O stent HT Supreme™ contém princípios inativos, incluindo polimetacrilato de n-butila (PBMA) não-erodível, uma camada de polímero base, e ainda poli(DL-ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) biodegradável, a camada composta pela matriz de fármaco que contém sirolimus. PBMA é um homopolímero colocado sobre a superfície do stent com recurso à técnica de electrografting. O copolímero PLGA da matriz de fármaco é misturado com sirolimus e aplicado ao stent revestido por PBMA. PLGA é um polímero de poliéster alifático linear biodegradável. As estruturas químicas são apresentadas na Figura 1.2.

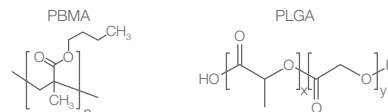


Figura 1.2: Estruturas Químicas dos Polímeros de Revestimento

1.2.3 Matriz do Produto e Teor de Sirolimus

Tabela 1.2 Matriz do Produto e Teor de Sirolimus do Sistema de Stent HT Supreme™

CATÁLOGO Número	Componente HT Supreme™			Cateter de Entrega (mm x mm)
	Expandido Diâmetro do Stent (mm)	Comprimento do Stent (mm)	Teor Nominal de Sirolimus (µg)	
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 x 10
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 x 15
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 x 20
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 x 25
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 x 30
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 x 35
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 x 10
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 x 15
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 x 20
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 x 25
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 x 30
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 x 35
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 x 10
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 x 15
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 x 20
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 x 25
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 x 30
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 x 35
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 x 10
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 x 15
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 x 20
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 x 25
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 x 30
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 x 35

CATÁLOGO Número	Componente HT Supreme™			Cateter de Entrega (mm x mm)
	Expandido Diâmetro do Stent (mm)	Comprimento do Stent (mm)	Teor Nominal de Sirolimus (µg)	
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 x 10
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 x 15
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 x 20
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 x 25
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 x 30
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 x 35
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 x 10
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 x 15
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 x 20
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 x 25
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 x 30
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 x 35
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 x 10
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 x 15
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 x 20
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 x 25
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 x 30
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 x 35

2. UTILIZAÇÃO PREVISTA / INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O Sistema de Stent Coronário Revestido por Fármaco HT Supreme™ está indicado para melhorar o diâmetro luminal coronário em pacientes com cardiopatia isquêmica sintomática devido a lesões de novo das artérias coronárias nativas (comprimento ≤ 35 mm) com vasos de referência com diâmetros de 2,25 mm a 4,00 mm.

3. CONTRAINDICAÇÕES

O sistema de stent HT Supreme™ está contraindicado para utilização nos seguintes casos:

- Pacientes para os quais esteja contraindicada uma terapia antiplaquetária e/ou anticoagulante.
- Pacientes com lesões que impeçam a insuflação completa de um balão de angioplastia e/ou a colocação correta do stent ou do sistema de entrega do stent.
- Pacientes com hipersensibilidade ou contraindicação conhecida ao sirolimus ou a compostos estruturalmente relacionados, cobalto, cromo, níquel, tungstênio, polímeros acrílicos, polímeros PLGA ou meios de contraste.

4. ADVERTÊNCIAS

- A embalagem interior não deve ser aberta ou danificada antes da utilização para que se mantenha esterilizada. A utilização de dispositivos não estéreis cria um risco potencial de infecções nos pacientes ou nos utilizadores. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doenças ou a morte do paciente.
- É necessária uma seleção criteriosa dos pacientes porque a utilização deste dispositivo já foi associada a algumas complicações, incluindo trombose do stent, complicações vasculares e/ou eventos hemorrágicos. Consultar a Secção 8 (Possíveis Efeitos Adversos/Complicações) para obter uma lista completa.
- Este produto requer a utilização de terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária. Este produto não deve ser utilizado em pacientes que, provavelmente, não venham a cumprir o regime antiplaquetário recomendado. Consultar a Secção 5.2 (Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento) para obter informação importante.

5. PRECAUÇÕES

5.1 Precauções Gerais

- A implantação do stent deve ser realizada apenas por médicos que tenham recebido formação adequada.
- A implantação do stent deve ser realizada apenas em hospitais onde a cirurgia de bypass coronário com enxerto de emergência possa ser prontamente realizada caso surja uma potencial lesão ou uma complicação que ponha em risco a vida do paciente.

Nos casos em que múltiplos stents são implantados, recomenda-se que os materiais dos stents apresentem uma composição semelhante. O contato entre stents de diferentes materiais pode

levar ao aumento do potencial de corrosão e/ou possíveis interações medicamento-sas no caso da utilização com outros stents com eluição de fármaco. As possíveis interações medicamentosas entre o stent HT Supreme™ e outros stents com eluição de fármaco não foram ainda determinadas e por isso devem ser evitadas.

- O subsequente bloqueio do stent ou estenose podem requer a dilatação repetida do segmento da artéria que contém o stent. São desconhecidos, até à data, os resultados a longo prazo após uma dilatação repetida dos stents endotelializados.
- Devem ser considerados os riscos e benefícios da utilização em pacientes com histórico de reações graves a agentes de contraste.
- O sistema de entrega não deve ser exposto a solventes orgânicos, como álcool ou detergentes, pois o revestimento que contém o fármaco pode ser suscetível a danos ou à eluição prematura do fármaco.
- Deve-se ter cuidado ao controlar a ponta do cateter-guia durante a entrega do stent, a colocação e a retirada do balão. Antes de retirar o sistema de entrega do stent, confirmar visualmente o esvaziamento do balão sob fluoroscopia para evitar que o cateter-guia se mova dentro do vaso e cause danos na artéria.
- A trombose do stent é um evento raro, mas quando ocorre, é frequentemente associado ao infarto do miocárdio (IM) ou morte. Os ensaios clínicos a stents com eluição de fármaco avaliados até à data, não determinaram totalmente a incidência da trombose do stent em relação ao risco de morte cardíaca, IM ou mortalidade por todas as causas.
- Este dispositivo deve ser usado conforme especificado nas Indicações de Utilização. A utilização deste dispositivo para tratar pacientes e/ou lesões não mencionadas nas indicações, pode resultar num risco aumentado de efeitos adversos, incluindo trombose do stent, embolização do stent, IM ou morte.
- O sirolimus é metabolizado pela família de enzimas CYP 3A. Estudos demonstraram que fármacos, como a ciclosporina, que inibem as enzimas CYP 3A podem diminuir a depuração do sirolimus. A utilização de outros compostos de "limus" (por exemplo, everolimus, tacrolimus, etc.) concomitantemente com um stent com eluição de sirolimus pode competir pela ligação a enzimas metabólicas e causar um potencial aumento dos níveis de sirolimus e reduzir as taxas de depuração.
- A utilização de outros fármacos que competem pela ligação ao receptor FKBP12 (por exemplo, everolimus, tacrolimus, etc.) reduzirá a eficácia do sirolimus.

5.2 Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento

A duração ideal da terapêutica antiplaquetária, em específico a terapia inibidora de P2Y₁₂, é desconhecida e pode não eliminar o risco de trombose, apesar da terapêutica ser continuada. De acordo com recomendações recentes fornecidas pela 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD) (atualização de 2016 focada nas diretrizes da ACC/AHA [American College of Cardiology/American Heart Association]) sobre a duração da dupl terapia antiplaquetária em pacientes com doença arterial coronária (DAC)), o tratamento continuado com uma combinação de aspirina (81 mg) e um inibidor de P2Y₁₂ após a implantação do stent parece reduzir eventos cardíacos adversos críticos. Com base em evidências clínicas, incluindo ensaios clínicos aleatórios, medidas de prevenção secundárias e a opinião consensual de especialistas, as diretrizes recomendam que os pacientes com cardiopatia isquêmica estável sejam submetidos a terapêutica com aspirina e P2Y₁₂ durante, pelo menos, 6 meses caso não existam contraindicações; a interrupção após 3 meses será aceitável em pacientes com elevado risco de sangramento. Pacientes com síndrome coronária aguda devem fazer este tratamento durante, pelo menos, 12 meses caso não existam contraindicações; a interrupção após 6 meses será aceitável em pacientes com elevado risco de sangramento.

As diretrizes 2016 da ACC/AHA completas podem ser consultadas em: <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

A adesão do paciente às recomendações antiplaquetárias pós-procedimento é muito importante, pois a interrupção prematura pode resultar num maior risco de trombose, IM ou morte. Ao planejar um procedimento de implantação de stent, qualquer procedimento cirúrgico ou odontológico que esteja programado e que possa exigir a interrupção precoce da terapia antiplaquetária deve ser cuidadosamente considerada, inclusive se a implantação do stent e a terapia antiplaquetária associada recomendada são a opção correta. Por outro lado, se um procedimento cirúrgico ou odontológico que exija suspensão da terapia antiplaquetária for considerado necessário após a implantação do stent, os riscos e benefícios do procedimento devem ser ponderados em relação aos

possíveis riscos associados à interrupção prematura da terapêutica antiplaquetária. Em geral, recomenda-se adiar a cirurgia eletiva por um ano ou, nos casos em que a cirurgia não pode ser adiada, a continuação da terapêutica antiplaquetária deve ser considerada durante o período perioperatório em pacientes de alto risco.

Nos casos em que um significativo sangramento ativo exija a interrupção precoce da terapia antiplaquetária, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a eventos cardíacos e, uma vez estabilizados, devem reiniciar a sua terapia antiplaquetária o mais rápido possível, a critério dos seus médicos responsáveis.

5.3 Utilização de Múltiplos Stents

As lesões devem ser tratadas com não mais que um stent (a menos que, em situações de emergência, sejam necessários stents adicionais). Nos casos em que múltiplos stents são implantados, recomenda-se que os materiais dos stents apresentem uma composição semelhante. O contato entre stents de diferentes materiais pode levar ao aumento do potencial de corrosão devido à presença de metais diferentes num meio condutor. As potenciais interações do stent HT Supreme™ com outros stents revestidos ou com eluição de fármacos não foram avaliadas e devem ser evitadas sempre que possível.

5.4 Braquiterapia Intravascular

A segurança e eficácia da utilização do sistema de stents HT Supreme™ no tratamento de pacientes com prévias lesões alvo ou em pacientes com tratamento prévio com braquiterapia de lesões com stent não foram avaliadas. Por outro lado, os efeitos do tratamento com braquiterapia na segurança e eficácia de lesões previamente tratadas com o sistema de stents HT Supreme™ também não foram avaliados. Ambos os tratamentos podem alterar o remodelação arterial; as interações entre estes dois tratamentos não foram determinadas.

5.5 Utilização em Conjunto com Outros Procedimentos

A segurança e eficácia da utilização de dispositivos de aterectomia mecânica (como cateteres de aterectomia direcional e cateteres de aterectomia rotacional) ou cateteres de angioplastia a laser em conjunto com a implantação do stent HT Supreme™ não foram determinadas.

5.6 Utilização em Populações Especiais

5.6.1 Gravidez

Gravidez "Categoria C": Consultar a Secção 6.6 (Gravidez) para obter informação adicional sobre fármacos. O sistema de stent HT Supreme™ não foi avaliado em mulheres grávidas. Os efeitos no feto em desenvolvimento também não foram avaliados. Uma contraceção eficaz deve ser iniciada antes da implantação do stent HT Supreme™ e continuada durante um ano após a implantação. Embora não exista qualquer contraindicação, os riscos e efeitos na reprodução não são conhecidos atualmente.

5.6.2 Amamentação

Consultar a Secção 6.7 (Lactação) para obter informação adicional sobre fármacos. Os efeitos do sistema de stent HT Supreme™ na lactação não foram avaliados. Deve ser tomar uma decisão entre interromper a amamentação ou implantar o stent, levando em consideração a importância do stent para a mãe.

5.6.3 Etnia

Os estudos clínicos do sistema de stent HT Supreme™ não avaliaram especificamente as possíveis diferenças na sua segurança e eficácia em diferentes etnias.

5.6.4 Uso Pediátrico

A segurança e eficácia do sistema de stent HT Supreme™ em pacientes pediátricos não foram determinadas

5.6.5 Uso Geriátrico

Até à data, não existem dados clínicos suficientes que permitam comparar a segurança e eficácia do stent HT Supreme™ em pacientes com menos de 65 ou mais de 65 anos de idade.

5.7 Características da Lesão/Vaso

A segurança e eficácia do sistema de stent HT Supreme™ não foram determinadas em pacientes com lesões alvo e vasos que apresentem as seguintes características e condições:

- Trombo vascular não resolvido no local da lesão
- Diâmetro do vaso de referência da artéria coronária de < 2,25 mm ou > 4,00 mm
- Lesão com mais de 35 mm de comprimento
- Lesões localizadas em enxertos da veia safena, artéria coronária esquerda desprotegida, lesões ostiais, oclusões totais crônicas e

lesões localizadas numa bifurcação

- Lesões com stents previamente implantados
- Doença difusa ou fluxo fraco (TIMI < 1) distal às lesões identificadas
- Tortuosidade excessiva proximal à lesão ou dentro desta
- Infarto agudo do miocárdio (IAM) recente ou evidência de trombo no vaso alvo
- Calcificação moderada ou grave da lesão
- Doença multiarterial
- Reestenose intra-stent

5.8 Interações Medicamentosas

Consultar a Secção 6 (Informação sobre o Fármaco) para obter informação adicional sobre as interações medicamentosas com sirolimus. Os efeitos de possíveis interações medicamentosas na segurança e eficácia do sistema de stent HT Supreme™ não foram avaliados. A eficácia do sirolimus tem como base a sua ligação ao recetor FKBP12 e a subsequente interação com o alvo mecânico da rapamicina (mTOR). O uso concomitante de outros fármacos que se ligam a este recetor podem, potencialmente, reduzir a eficácia do sirolimus. Sabe-se que vários medicamentos interferem com o metabolismo do sirolimus e outras interações medicamentosas podem ser inferidas a partir de efeitos metabólicos conhecidos. Sabe-se que o sirolimus é um substrato do citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P. Deve-se considerar o potencial efeito da interação medicamentosa ao decidir implantar um stent HT Supreme™ num paciente que esteja a tomar um medicamento que possa interagir com o sirolimus, competindo pelo metabolismo ou pela ligação ao recetor do sirolimus, ou ao decidir iniciar uma terapêutica com um desses medicamentos num paciente que tenha sido implantado com o stent HT Supreme™.

5.9 Potencial Supressão Imunológica

O Sirolimus, princípio ativo do stent HT Supreme™, é um agente imunossupressor. A potencial supressão do sistema imunológico em pacientes tratados com o stent HT Supreme™ não foi especificamente avaliada. A supressão imunológica sistêmica é improvável com a implantação de um único stent devido à pequena quantidade de sirolimus presente no stent. No entanto, se os pacientes forem tratados com múltiplos sistemas de stents HT Supreme™, pode acontecer que as concentrações sistêmicas do sirolimus se aproximem temporariamente dos níveis imunossupressores, especialmente em pacientes que também tenham insuficiência hepática ou que estejam a tomar medicamentos que inibam o CYP3A4 ou a glicoproteína-P. Por este motivo, deve-se ter em consideração os pacientes que estejam a tomar outros agentes imunossupressores ou que corram risco de supressão imunológica.

5.10 Potencial Aumento Lipídico

A utilização de sirolimus oral em pacientes transplantados renais foi associada a um aumento do colesterol sérico e dos triglicéridos, em alguns casos exigindo tratamento. O efeito foi observado na terapia oral prolongada, tanto em doses altas como em doses baixas, proporcionalmente. Se forem utilizados de acordo com as indicações de utilização, será esperada que as concentrações sistêmicas de sirolimus do stent HT Supreme™ sejam inferiores às concentrações normalmente obtidas em pacientes transplantados, mas desconhece-se a magnitude e a duração de qualquer efeito causado por essas concentrações nos lípidos.

5.11 Ressonância Magnética (RMN)

Em testes não clínicos, o stent HT Supreme™ demonstrou ser condicionado por ambientes de RMN em configurações de stent simples de até 35 mm de comprimento ou sobrepostas de até 67 mm. Um paciente implantado com este dispositivo pode ser examinado com segurança por um sistema de RMN que cumpra os seguintes requisitos:

- Campo magnético estático de 1,5 T ou 3,0 T;
- Campo magnético com gradiente espacial máximo de 4000 gauss/cm ou menos;
- Sistema de RMN máximo relatado, taxa de absorção específica (SAR) média do corpo inteiro ≤ 2 W/kg (modo de funcionamento normal) para um sistema de RMN de 1,5 T ou 3,0 T.

Sob as condições de ressonância magnética definidas acima, os resultados dos testes não clínicos (incluindo o efeito do fluxo sanguíneo) indicam que é esperado que o stent HT Supreme™ produza um aumento máximo de temperatura inferior a 5°C após 15 minutos de exame contínuo. Em testes não clínicos, o artefato de imagem produzido pelo dispositivo estende-se aproximadamente 6 mm a partir do sistema de stent HT Supreme™ quando as imagens são obtidas com a sequência de pulso Gradiente Eco (GRE) e com

um sistema de RMN de 3,0 T.

5.12 Manuseamento do Stent

- O stent HT Supreme™ destina-se apenas a uma única utilização. Não reesterilizar nem reutilizar este dispositivo. A reutilização de dispositivos de utilização única cria um risco potencial de infeções nos pacientes ou nos utilizadores. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doenças ou a morte do paciente. A limpeza, desinfecção e esterilização podem comprometer o material e as características essenciais do design, levando a falhas no dispositivo. A SINOMED não se responsabiliza por quaisquer danos diretos, incidentais ou consequenciais resultantes da reesterilização e reutilização do dispositivo.
- Atenção à data "Não utilizar após" (validade) que se encontra no rótulo do produto.
- A superfície externa da bolsa laminada NÃO é estéril. Apenas o conteúdo no interior da bolsa deve ser considerado estéril.
- Não retirar o stent do respetivo sistema de entrega. A sua remoção pode danificar o stent, o revestimento do stent e/ou levar à embolização do stent. Estes componentes destinam-se a um funcionamento em conjunto como um sistema único. Não utilizar o stent com um sistema de entrega diferente.
- Não utilizar o sistema de entrega em conjunto com outros stents.
- Deve-se ter especial cuidado para não manusear ou danificar o stent dentro do balão, especialmente durante a remoção do sistema de entrega da embalagem, colocação sobre o fio-guia e avanço através do adaptador da válvula hemostática rotativa e do conector do cateter-guia, pois isso pode danificar o stent, o sistema de polímero e/ou levar à embolização do stent.
- Não manipular, tocar ou manusear o stent com os dedos, uma vez que tal poderá provocar danos no revestimento, contaminação ou deslocação do stent do balão de entrega.
- Utilizar apenas os meios adequados para insuflar o balão. Não utilizar ar ou quaisquer meios gasosos para insuflar o balão, o que pode provocar uma expansão irregular e dificultar a colocação do stent. Consultar a Secção 12.3.3 (Instruções para o Utilizador; Preparação do Sistema de Entrega).

5.13 Colocação de Stent

5.13.1 Preparação do Sistema de Entrega do Stent

- Não preparar ou insuflar previamente o sistema de entrega antes da colocação do stent, a não ser de acordo com o método indicado. Isso pode levar ao deslocamento do stent do balão. Utilizar a técnica de purga de balão descrita na Secção 12.3.3 (Instruções para o Utilizador; Preparação do Sistema de Entrega).
- Ao introduzir o sistema de entrega no vaso, não induzir pressão negativa, esta poderá provocar a deslocação do stent no balão.
- Usar cateteres-guia com tamanhos de lúmen adequados para acomodar o sistema de entrega do stent. Consultar a Secção 1.1 (Descrição dos Componentes do Dispositivo).

5.13.2 Implantação de Stent

- Dilatar previamente o vaso alvo com um balão de angioplastia de tamanho adequado. Se isto não for feito, poderão aumentar as dificuldades da colocação do stent e complicar o processo.
- Não expandir o stent se este não estiver corretamente posicionado no vaso. Consultar a Secção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent)
- A implantação de um stent pode conduzir a dissecação e a estenose aguda do vaso, requerendo uma intervenção adicional (CABG, cirurgia, maior dilatação, colocação de stents adicionais, etc.).
- A segurança e a eficácia do tratamento de mais do que um vaso por cada artéria coronária com stents HT Supreme™ não foram determinadas. Nos casos em que isso é realizado, recomenda-se que o stent seja colocado primeiro na lesão distal, a fim de minimizar o risco de deslocação incorrido ao atravessar os stents implantados.
- A colocação do stent pode comprometer a patência de um ramo lateral.
- Não exceder a Pressão Nominal de Ruptura (RBP), conforme indicado no rótulo do produto. Consultar a Secção 13 (Informação sobre Complacência In Vitro) para obter informação sobre a complacência do stent em função do diâmetro. Recomenda-se a utilização de um dispositivo de monitorização de pressão para evitar pressurização excessiva. A utilização de pressões superiores às especificadas no rótulo do produto pode provocar a ruptura do balão com possíveis danos arteriais e dissecação. O diâmetro interno do stent deve aproximar-se 1,1 vezes o diâmetro de referência do vaso. A dimensão da expansão do stent deve ser confirmada em radiografia.

- Só é possível recolher um stent não expandido para dentro do cateter-guia uma única vez. Um stent não expandido não deve ser reintroduzido dentro da artéria depois de ter sido recolhido para dentro do cateter-guia. Não se devem efetuar movimentos subsequentes para dentro e fora através da extremidade distal do cateter-guia, visto que o stent não entregue pode ser danificado ao ser recolhido para dentro do cateter-guia.
- Caso seja sentida resistência a qualquer momento durante a remoção do sistema de stent, o sistema de entrega do stent e o cateter-guia devem ser removidos como uma única unidade. Consultar a Secção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent).
- Embora o balão do sistema de entrega do stent seja suficientemente forte para expandir o stent sem ruptura, um rasgão circunferencial do balão distal ao stent e antes da expansão completa do stent, pode fazer com que o balão fique preso ao stent, exigindo remoção cirúrgica. Em caso de ruptura do balão, este deve ser removido e, se necessário, o cateter de dilatação deve ser trocado por um novo através do fio-guia para concluir a expansão do stent.
- Assegurar que todo a área da lesão/dissecação é abrangida pelos stents e de que não existem folgas entre eles.

5.13.3 Remoção do Sistema de Stent

Caso alguma resistência seja sentida a qualquer momento durante o acesso à lesão ou ao remover o sistema de entrega após a implantação do stent, o sistema de entrega do stent e o cateter-guia devem ser removidos como uma única unidade, executando os seguintes passos sob visualização fluoroscópica direta:

- Confirmar o esvaziamento total do balão. O tempo de esvaziamento, para todos os tamanhos, não ultrapassa os 20 segundos. Se for sentida uma resistência involuntária durante a remoção do sistema de entrega, prestar especial atenção à posição do cateter-guia. Em alguns casos, pode ser necessário recolher ligeiramente o cateter-guia para evitar movimentos inadvertidos do mesmo e uma avaliação angiográfica da árvore coronária deve ser realizada para garantir que não existem danos na estrutura vascular coronária.
- NÃO recolher o sistema de entrega para dentro do cateter-guia.
- Colocar o marcador proximal do balão em posição ligeiramente distal em relação à ponta do cateter-guia.
- Avançar o fio-guia para o interior da anatomia coronária, o mais distalmente possível, mas sem comprometer a segurança.
- Apertar a válvula hemostática rotativa para fixar o sistema de entrega ao cateter-guia e remover o cateter-guia e o sistema de entrega como uma única unidade.

O não seguimento destes passos e/ou a aplicação de força excessiva no sistema de entrega poderá potencialmente resultar em perda ou danos no stent e/ou componentes do sistema de entrega e/ou estrutura vascular. Se for necessário manter a posição do fio-guia para o subsequente acesso à artéria/lesões, deixar o fio-guia posicionado e retirar todos os outros componentes do sistema. Os métodos de extração do stent (uso de fios-guia adicionais, ganchos e/ou forceps) podem provocar danos adicionais à estrutura vascular arterial e/ou ao ponto de acesso vascular. As complicações poderão incluir, mas não se limitam a, hemorragia, hematoma ou pseudoaneurisma.

5.13.4 Pós-Procedimento

- Deve-se ter muito cuidado ao atravessar um stent recentemente colocado com um cateter de ultrassom intravascular (IVUS), um fio-guia coronário, um cateter de balão ou um sistema de entrega, para evitar alterar a colocação, aposição, geometria e/ou revestimento do stent.
- Deve ser administrada uma terapêutica antiplaquetária após o procedimento. Consultar a Secção 5.2 (Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento). Os pacientes em risco que requeriam uma interrupção precoce da terapêutica antiplaquetária devem ser rigorosamente monitorizados quanto a eventos cardíacos. Conforme o critério do médico que trata o paciente, a terapêutica antiplaquetária deve ser retomada o mais rapidamente possível.
- Após o procedimento, os pacientes podem ser submetidos a uma RMN em segurança, desde que se cumpram certas condições. Consultar a Secção 5.11 (Ressonância Magnética (RMN)) se for necessário realizar uma RMN pós-procedimento.

6. INFORMAÇÃO SOBRE O FÁRMACO

6.1 Mecanismo de Ação

O sirolimus é um medicamento anti proliferativo que se liga à proteína de ligação FK506 12, a FKBP12. O complexo dimérico rapamicina-FKBP12 inibe o alvo mecânico da rapamicina (mTOR). A mTOR é uma das principais proteínas reguladoras que dirigem, em parte, o metabolismo celular e o crescimento

celular regulando positivamente o p27, um inibidor de quinase dependente de ciclina. A regulação positiva do p27 leva à inibição da progressão do ciclo celular na junção das fases G1 e S. Assim, na maioria das células, as concentrações terapêuticas de sirolimus interrompem a divisão celular na tardia fase G1. Como isto ocorre antes do início da mitose, a interrupção da fase G1 causa uma inibição citostática, e não citotóxica, do crescimento celular. As propriedades antiproliferativas do sirolimus tornam-no um agente útil na redução do risco de reestenose. Nesta função, interfere na proliferação de fibroblastos e células musculares lisas, bem como na proliferação de células inflamatórias. Estes três tipos de células são os principais responsáveis pela hiperplasia neointimal resultante de lesões vasculares secundárias à implantação de um stent.

6.2 Farmacocinética

A farmacocinética (PK, sigla em inglês) do sirolimus quando eluído do stent HT Supreme™ após a implantação, foi avaliada em animais. Os resultados da PK do sirolimus em sangue total, determinados em modelos animais da espécie suína, são apresentados na Tabela 6. 1. A sigla "BLQ" utilizada na tabela significa "Inferior ao Limite de Quantificação".

Tabela 6. 1 Resultados da Farmacocinética em Sangue Total relativos ao HT Supreme™ (ng/ml)

0 min	5 min	15 min	30 min	60 min	180 min
BLQ	1,35 ± 0,27	1,49 ± 0,23	1,39 ± 0,22	1,36 ± 0,23	1,39 ± 0,20
1 Dia		3 Dias		7 Dias	
0,156 ± 0,087		0,038 ± 0,059		< 0,1	
0,036 ± 0,056					
28 Dias		60 Dias		90 Dias	
0,094 ± 0,076		BLQ		BLQ	
		BLQ		BLQ	

Nota: Os níveis de fármaco no sangue foram determinados a partir de um "n" de 6; BLQ < 0,1 ng/ml

Os níveis de fármaco encontrados no sangue total após a implantação do stent demonstraram um rápido aumento aos 5 minutos, com a concentração a manter-se no mesmo nível durante pelo menos 180 minutos (1,35-1,39 ng/ml). A este resultado seguiu-se uma redução para 0,156 ng/ml ao dia 1 e para abaixo do nível de detecção (0,1 ng/ml) aos 60 dias. No geral, houve uma diminuição de 90% na concentração sanguínea de sirolimus ao dia 1 em comparação com as primeiras três horas após a implantação do stent. Durante este estudo farmacocinético, a concentração máxima observada de sirolimus no sangue nunca atingiu o valor terapêutico mínimo de 3,0 ng/ml, necessário para uma administração sistêmica eficaz, com vista a evitar a rejeição de órgãos nos pacientes. O desaparecimento do sirolimus da circulação após a implantação do stent deve limitar ainda mais a exposição sistêmica e os efeitos adversos associados à administração sistêmica de níveis terapêuticos a longo prazo. Apesar da limitada exposição sistêmica ao sirolimus, a consistente administração local de sirolimus na artéria, através do stent, foi demonstrada em estudos pré-clínicos.

6.3 Interações com Medicamentos ou outras Substâncias

Não foram realizados estudos formais sobre as interações medicamentosas com o stent HT Supreme™ devido à limitada exposição sistêmica ao sirolimus após a implantação do stent. Consultar a Seção 5.8 (Interações Medicamentosas) e a Seção 6.2 (Farmacocinética). No entanto, devem ser levadas em consideração as potenciais interações medicamentosas locais e sistêmicas na parede do vaso após decisão de colocar o stent HT Supreme™ num paciente que esteja tomando um medicamento cuja interação com sirolimus seja conhecida. A quantidade de fármaco que circula na corrente sanguínea após a implantação de um stent HT Supreme™ é significativamente inferior à obtida com doses orais. O sirolimus é extensamente metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) na parede intestinal e no fígado, e sofre efluxo a partir dos enterócitos do intestino delgado pela ação da glicoproteína-P (gp-P). Portanto, a absorção e a subsequente eliminação do sirolimus absorvido sistemicamente podem ser afetadas por fármacos que interferem com essas proteínas. Os inibidores do CYP3A4 e da gp-P podem aumentar os níveis de sirolimus, enquanto os indutores do CYP3A4 e da gp-P podem diminuir os níveis de sirolimus. A interação farmacocinética entre sirolimus administrado por via oral e medicamentos administrados concomitantemente é abordada abaixo. Não foram realizados estudos sobre as interações medicamentosas com outros fármacos para além dos que são descritos abaixo.

6.4 Cetoconazol

A administração de doses múltiplas de cetoconazol afetou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolimus após a administração de sirolimus por via

oral, como demonstrado pelo aumento da $C_{máx}$, $t_{máx}$ e AUC [área sob a curva] em 4,3 vezes, 38% e 10,9 vezes, respetivamente. No entanto, a semivida terminal do sirolimus não se alterou. A administração de sirolimus em dose única não afetou as concentrações plasmáticas de cetoconazol em 12 horas no estado de equilíbrio. Recomendando-se que a solução oral de sirolimus e os comprimidos orais não sejam administrados com cetoconazol.

6.4.1 Rifampicina

O pré-tratamento de 14 voluntários saudáveis com doses múltiplas de rifampicina, 600 mg por dia, durante 14 dias, seguidos por uma dose única de 20 mg de sirolimus, aumentou consideravelmente a depuração da dose oral de sirolimus em 5,5 vezes (intervalo = 2,8 a 10), o que representa diminuições médias na AUC e $C_{máx}$ de cerca de 82% e 71%, respetivamente. Nos pacientes em que a rifampicina é indicada, devem ser considerados agentes terapêuticos alternativos com menor potencial de indução enzimática.

6.4.2 Diltiazem

A administração oral simultânea de 10 mg de solução oral de sirolimus e 120 mg de diltiazem a 18 voluntários saudáveis afetou significativamente a biodisponibilidade do sirolimus. A $C_{máx}$, $t_{máx}$ e AUC do sirolimus aumentaram 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes, respetivamente. O sirolimus não afetou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetilidiltiazem e desmetilidiltiazem.

6.4.3 Ciclosporina

Foram investigadas as interações farmacocinéticas de dose única entre ciclosporina e sirolimus para duas formulações orais de sirolimus em estudos que envolveram 24 voluntários saudáveis. Em comparação com os resultados obtidos quando o sirolimus oral foi administrado isoladamente, a administração oral de 10 mg de sirolimus 4 horas após uma dose única de 300 mg de ciclosporina em cápsulas de gelatina mole aumentou a AUC média do sirolimus em 33% para 80% e aumentou a $C_{máx}$ média do sirolimus em 33% para 58%, dependendo da formulação do sirolimus. A semivida do sirolimus não foi significativamente afetada. A AUC média e a $C_{máx}$ média da ciclosporina não foram significativamente afetadas.

6.4.4 Fármacos que podem ser coadministrados sem ajuste da dose

Não foram observadas interações farmacocinéticas do tipo fármaco-fármaco que demonstrassem ser clinicamente significativas nos estudos da administração dos fármacos listados abaixo em conjunto com o sirolimus por via oral. O sirolimus e estes fármacos podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

- Aciclovir
- Digoxina
- Glibenclámda
- Nifedipina
- Norgestrel/etinilestradiol
- Prednisolona
- Sulfametoxazol/trimetoprim

6.4.5 Outras Interações Medicamentosas

Os fármacos que podem aumentar as concentrações sanguíneas do sirolimus incluem:

- Bloqueadores dos canais de cálcio: nicardipina, verapamil.
- Agentes antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol.
- Antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinais: cisaprida, metoclopramida.
- Outros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir, indinavir).
- Fármacos que podem diminuir os níveis de sirolimus incluem:
- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifampantina.

Deve-se ter cuidado quando fármacos ou outras substâncias metabolizadas pelo CYP3A4 forem administrados concomitantemente com a implantação do stent HT Supreme™.

6.4.6 Suco de toranja

O suco de toranja reduz o metabolismo do sirolimus mediado pelo CYP3A4.

6.4.7 Preparações à Base de Plantas

O hipericão (*Hypericum perforatum*) induz o CYP3A4 e a glicoproteína-P. Visto que o sirolimus é um substrato do citocromo CYP3A4 e da glicoproteína-P, é possível que a utilização de hipericão em pacientes implantados com o stent HT Supreme™

provoque uma redução nos níveis de sirolimus.

6.4.8 Vacinação

Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Por isso, durante algum tempo após a implantação do stent HT Supreme™, a vacinação pode ser menos eficaz. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada. As vacinas vivas incluem, mas não se limitam às do sarampo, papera, rubéola, poliomielite oral, BCG, febre amarela, varicela e febre tifóide (TY21a).

6.4.9 Interações Fármaco-Exames Laboratoriais

Não existem estudos sobre possíveis interações do sirolimus com agentes normalmente utilizados em testes clínicos laboratoriais.

6.5 Carcinogenicidade, Genotoxicidade e Toxicidade Reprodutiva

Todos os componentes do stent HT Supreme™ foram usados anteriormente em outros stents coronários com eluição de fármaco. A liga de cobalto-crómio usada como plataforma do stent é normalmente usada na maioria dos stents das artérias coronárias. O stent HT Supreme™ contém uma quantidade de sirolimus semelhante à do stent com eluição de sirolimus Cypher®, previamente comercializado. O polímero poli(metacrilato de n-butila) (PBMA) da camada base é o mesmo usado no Cypher®, bem como nos stents com eluição de fármaco Xience™, Promus™ e EndeavorResolute®. O polímero biodegradável poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) da camada superior também é usado no stent Synergy®.

Assim sendo, os testes realizados a estes stents no passado, são também aplicáveis ao stent HT Supreme™.

O stent HT Supreme™ foi avaliado relativamente à genotoxicidade em três sistemas de ensaio diferentes: O ensaio de mutação reversa bacteriana (Teste Ames), o ensaio in vitro com linfoma de camundongo e o ensaio in vitro do micronúcleo do camundongo. Os resultados destes ensaios demonstram que o stent HT Supreme™ não é de natureza mutagénica nem clastogénica.

O potencial de toxicidade cancerígena e reprodutiva do componente com sirolimus do stent HT Supreme™ foi avaliado em relação à sua utilização como imunossupressor que requer doses muito mais elevadas. Estes dados estão disponíveis, fazendo parte do teste de produto do Rapamune®. Foram realizados estudos de carcinogenicidade em camundongo fêmea e em ratos macho e fêmea. No estudo de 86 semanas com camundongos fêmea nas doses de 0; 12,5; 25 e 50/6 mg/kg/dia (dose reduzida de 50 para 6 mg/kg/dia na semana 31 devido a infeção secundária à imunossupressão), houve uma aumento estatisticamente significativo de linfoma maligno em todas as dosagens (cerca de 86 a 357 vezes a dose humana máxima recomendada [MRHD]) em comparação com os controlos. No estudo de 104 semanas em ratos com doses de 0; 0,05; 0,1; e 0,2 mg/kg/dia, houve um aumento da incidência de adenoma testicular nos grupos de 0,1 e 0,2 mg/kg/dia (cerca de 1,4 a 2,9 vezes a MRHD).

Não houve efeito sobre a fertilidade em ratos fêmea após a administração de sirolimus em doses de até 0,5 mg/kg (cerca de 7 vezes o MRHD). Em ratos macho, não houve uma diferença significativa na taxa de fertilidade em comparação com os controlos na dose de 2 mg/kg (cerca de 28 vezes o MRHD). Foram observadas reduções nos pesos dos testículos e/ou das lesões histológicas (por exemplo, atrofia tubular e células gigantes tubulares) em ratos com doses de 0,65 mg/kg (cerca de 9 vezes o MRHD) e acima, e também num estudo com macacos a 0,1 mg/kg (cerca de 1,4 vezes o MRHD) e acima. As contagens de espermatozoides diminuíram em ratos machos após a administração de sirolimus durante 13 semanas na dose de 6 mg/kg (cerca de 85 vezes o MRHD), mas apresentaram melhoras passados 3 meses após a interrupção do tratamento.

Com base nestes dados e no fato de doses muito mais elevadas de sirolimus terem sido administradas sistemicamente com segurança como imunossupressor, não é expectável que a carga total de fármaco do stent HT Supreme™ provoque efeitos adversos a longo prazo, incluindo carcinogenicidade. Nem o revestimento base nem o polímero do revestimento superior revelaram qualquer indicação de genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicidade reprodutiva com base na literatura publicada. Os seus históricos prévios de utilização clínica segura com revestimentos para outros stents com eluição de fármacos sugere que estes não contribuiriam para efeitos genotóxicos a longo prazo. O polímero PBMA é um revestimento permanente e o polímero PLGA sofre degradação para ácido láctico e ácido glicólico, dois compostos presentes na natureza que são facilmente metabolizados em dióxido de carbono e água através de processos metabólicos normais.

6.6 Gravidez

Gravidez "Categoria C": Não existem estudos em mulheres grávidas,

com respeito ao sirolimus ou aos stents HT Supreme™, que sejam adequados e bem controlados. Em estudos com coelhos, não houve nenhum efeito sobre o seu desenvolvimento na dose tóxica materna de 0,05 mg/kg/dia (cerca de 3 vezes a dose fornecida por um stent revestido por 285 µg de sirolimus, ajustada consoante a área da superfície corporal). Uma contração eficaz deve ser iniciada antes da implantação do stent HT Supreme™ e continuada durante um ano após a implantação. O stent HT Supreme™ deve ser usado durante a gravidez apenas se o potencial benefício superar os potenciais riscos.

6.7 Amamentação

Não se sabe se o sirolimus é excretado no leite humano. Além disso, os perfis farmacocinéticos e de segurança do sirolimus não foram determinados em lactentes. Portanto, as mães devem ser avisadas sobre reações adversas, potencialmente graves, ao sirolimus em lactentes. Antes da implantação do stent HT Supreme™ é necessário decidir entre a descontinuação da amamentação ou a realização de um procedimento alternativo de intervenção coronária percutânea.

7. VISÃO GERAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Existem, atualmente, um estudo já concluído e três estudos prospetivos, aleatórios a decorrer, utilizando o stent HT Supreme™ de 2ª geração. O estudo PIONEER I, a decorrer na Europa, está totalmente preenchido (170 sujeitos) e os dados de 3 anos de seguimento encontravam-se disponíveis. Os estudos PIONEER II, PIONEER II-OCT e PIONEER III estão a ser conduzidos por todo o mundo.

7.1 O Estudo PIONEER I

O estudo PIONEER I é um ensaio clínico prospetivo, multicêntrico, randomizado, realizado pela primeira vez no Homem, com base na Europa, cujo objetivo é comparar a segurança e a eficácia do sistema de stent com eluição de sirolimus de polímero biodegradável HT Supreme™ com o stent de polímero durável com zotarolimus Resolute Integrity® em pacientes com lesões de novo nas artérias coronárias. O ensaio clínico PIONEER I, aleatório 1:1, simples-cego, está a ser conduzido em 14 centros de cardiologia de intervenção distribuídos pela Holanda, Bélgica, Espanha e Portugal. O seguimento clínico ocorreu aos 1, 9, 24 e 36 meses após a implantação do stent. A avaliação da angiografia coronária quantitativa (ACQ, sigla em inglês) de cada sujeito foi realizada no início do estudo (pré e pós-procedimento) e na visita de seguimento dos 9 meses. Foram recrutados pacientes ("n" = 170) com angina estável ou instável ou isquemia silenciosa documentadas e com um máximo de duas lesões novas em artérias coronárias nativas localizadas em dois vasos epicárdicos diferentes. O parâmetro de avaliação primário do estudo é a Perda Tardia do Lúmen (LLL, sigla em inglês) intra-stent 9 meses após a implantação do stent, conforme avaliado pela ACQ off-line.

O estudo está agora dado como terminado com respeito aos parâmetros de avaliação primários e aos 3 anos de seguimento.

7.2 O Estudo PIONEER II

O estudo PIONEER II é um estudo clínico prospetivo, multicêntrico que está a ser conduzido na China para avaliar a eficácia e a segurança do stent de polímero biodegradável com eluição de sirolimus HT Supreme™ em pacientes com lesões coronárias de novo. O estudo é composto por 2 braços: O primeiro passo é um ensaio clínico controlado e randomizado (RCT, sigla em inglês), que compara o stent HT Supreme™ DES com o BuMA de primeira geração como artigo de controle.

O parâmetro de avaliação primária é a perda tardia do lúmen aos 9 meses, causada pela ACQ. O segundo braço foi desenhado para gerar Critérios de Desempenho Objetivos (OPC, sigla em inglês) em que o parâmetro de avaliação primário é a falha da lesão alvo ao atingir 1 ano. Todos os sujeitos recrutados terão seguimento clínico durante 5 anos. O estudo PIONEER II concluiu o recrutamento de pacientes tanto para o braço RCT como para o braço OPC em 2018, bem como a ACQ de seguimento aos 9 meses, enquanto o seguimento ao 1 ano está em curso. Não existem dados disponíveis neste momento.

7.3 O Estudo PIONEER II OCT

O PIONEER II OCT é um estudo prospetivo, multicêntrico e randomizado, que compara o stent HT Supreme com o stent Xience com base na quantificação da formação de neointima aos 1 mês e 2 meses com recurso à Tomografia de Coerência Ótica (OCT, sigla em inglês) após a implantação de um stent em pacientes com DAC e elevado risco de sangramento.

O estudo teve como objetivo fornecer dados em forma de imagens recolhidas através de OCT do stent HT Supreme e compará-las com as imagens da família de stents com revestimento de polímero durável Xience, evidenciando a capacidade de cicatrização precoce

do stent HT Supreme com base na técnica OCT. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de cobertura das hastes aos 1 mês e 2 meses.

Um total de 82 pacientes foram recrutados para o estudo PIONEER II OCT em 8 centros na China. Um total de 75 pacientes estiveram disponíveis para seguimento por OCT: Foram selecionados aleatoriamente 16 pacientes (com 18 lesões) para tratamento com o stent HT Supreme e 15 pacientes (com 17 lesões) foram selecionados aleatoriamente para tratamento com o stent Xience na coorte-1 com uma análise OCT de 1 mês; 21 pacientes (com 21 lesões) foram selecionados aleatoriamente para tratamento com o stent HT Supreme e 23 pacientes (com 28 lesões) foram selecionados aleatoriamente para tratamento com o stent Xience na coorte-2 com uma análise OCT de 2 meses.

Os resultados de seguimento por OCT num mês (Coorte-1) demonstram que a percentagem de cobertura das hastes foi significativamente maior no grupo HT Supreme do que no grupo Xience (83,8% vs. 73,0%, P de Superioridade = 0,037), enquanto a área neointima média foi maior no grupo HT Supreme em comparação com o grupo Xience (0,63 mm² vs. 0,36 mm², P = 0,008)

Os resultados de seguimento por OCT em dois meses (Coorte-2) demonstram que a percentagem de cobertura das hastes foi maior com o stent HT Supreme do que no grupo Xience (80,3% vs. 73,3%, P de não inferioridade = 0,006), enquanto a área neointima média foi maior no grupo HT Supreme em comparação com o grupo Xience (0,63 mm² vs. 0,49 mm², P = 0,16).

7.4 O Estudo PIONEER III

O PIONEER III é um ensaio clínico prospetivo, multicêntrico que está a ser conduzido nos Estados Unidos, Canadá, Japão e na Europa. O objetivo do estudo PIONEER III é avaliar a eficácia e a segurança do stent HT Supreme em pacientes com lesões coronárias de novo em comparação com os stents das famílias Xience/Promus. A análise primária será um teste de não inferioridade para comparar o stent com eluição de fármaco HT Supreme com o stent com eluição de fármaco revestido por polímero durável (DP ESTE) Everolimus para o parâmetro de avaliação primário de segurança e eficácia da falha da lesão alvo aos 12 meses. Um total de 1632 pacientes (seleção aleatória 2:1 do HT Supreme vs. grupo de controlo) serão recrutados em 100 centros, no máximo, espalhados por todo o mundo.

O estudo PIONEER III concluiu o recrutamento de pacientes em 2019, bem como o seguimento ao 1 ano está em curso.

O estudo ainda está na fase de recrutamento. Não existem dados disponíveis neste momento.

8. POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS/ COMPLICAÇÕES

Os possíveis efeitos adversos ou complicações (listados aleatoriamente) que podem estar associados à utilização de stents coronários, ultrassom intravascular (IVUS, sigla em inglês) ou intervenção coronária percutânea (ICP) incluem, mas não se limitam a:

- Reação alérgica (ao meio de contraste, terapêutica antiplaquetária, materiais usados no fabrico do stent, fármaco ou polímero de revestimento);
- Arritmia;
- Aneurisma;
- Espasmo da artéria coronária;
- Morte;
- Dissecção;
- Falha na entrega do stent;
- Hemorragia que requer transfusão;
- Hipotensão/Hipertensão;
- Aposição incompleta do stent;
- Infecção e dor no ponto de acesso vascular;
- Embolização do stent.

A ocorrência das complicações listadas acima pode levar à necessidade de repetir o cateterismo e/ou intervenção coronária percutânea, mas também a infarto do miocárdio, cirurgia de bypass de emergência ou morte. Os seguintes efeitos secundários/complicações adicionais (aleatoriamente) podem estar associados à utilização de sirolimus, mas não se limitam a:

- Provas de função hepática anormais;
- Anemia;
- Diarreia;
- Hipercolesterolemia;
- Hipersensibilidade, reações do tipo anafilático/anafilactóide;

- Hipertrigliceridemia;
- Infecções;
- Leucopenia;
- Insuficiência renal;
- Pseudoaneurisma;
- Trombocitopenia.

Os efeitos secundários/complicações do stent de polímero HT Supreme™ não são diferentes dos de outros revestimentos de stents e podem incluir, mas não se limitam aos seguintes (por ordem alfabética):

- Reação alérgica
- Inflamação focal no local de implantação do stent
- Reestenose da artéria com stent

Podem existir outros efeitos adversos ou complicações que, neste momento, não são previsíveis.

9. INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Consultar também a Seção 5 (Precauções). Os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente considerados para cada paciente antes da utilização do sistema de stent HT Supreme™. Entre os fatores de seleção dos pacientes a serem avaliados, incluem-se os riscos da terapêutica anticoagulante prolongada. A implantação de stents deve ser evitada em pacientes com risco elevado de sangramento (por exemplo, pacientes que tenham

sofrido de gastrite ou úlcera péptica recente). Devem ser usados fármacos antiplaquetários em combinação com o stent HT Supreme™. Os médicos devem seguir as diretrizes ACC/AHA/SCAI em vigor, conforme descrito na Seção 5.2 (Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento). As necessidades específicas de cada paciente devem ser consideradas para determinar o regime antiplaquetário/anti-coagulante específico a ser aplicado em pacientes na prática geral.

Cada stent HT Supreme™ deve ser dimensionado adequadamente de modo a ajustar-se à anatomia coronária específica do paciente. O dimensionamento correto do dispositivo (diâmetro e comprimento) é da responsabilidade do médico.

Os riscos e benefícios descritos anteriormente devem ser cuidadosamente considerados para cada paciente antes da utilização do sistema de stent HT Supreme™. As comorbidades que aumentam o risco dos resultados iniciais da ICP serem fracos ou que aumentam a necessidade de encaminhamento para cirurgia de bypass de emergência, devem ser revistas.

10. ACONSELHAR E INFORMAR O PACIENTE

No aconselhamento deste produto aos pacientes, os médicos devem:

- Abordar os riscos associados à colocação do stent.
- Abordar os riscos associados ao stent com eluição de sirolimus.
- Abordar os riscos da interrupção precoce da terapêutica antiplaquetária.
- Abordar os riscos de trombose tardia do stent aliados aos stents com eluição de fármacos em subgrupos de pacientes de maior risco.
- Abordar as questões de risco/benefício para paciente em específico.
- Abordar as alterações a implementar ao estilo de vida atual, imediatamente após o procedimento e a longo prazo.

Este produto tem os seguintes materiais à disposição do paciente:

- Um Guia de Informação ao Paciente, que inclui informações sobre a doença arterial coronária, o procedimento de implantação e o sistema de stent HT Supreme™ (disponibilizado ao médico)
- Um Cartão de Implante de Stent que inclui informações para o paciente, bem como informações sobre a implantação do stent (incluído na embalagem)

11. APRESENTAÇÃO

- Estéril: Este dispositivo foi esterilizado por irradiação E-Beam. Não pirogênico. Destina-se apenas a uso único. Não reesterilizar. Não utilize se a embalagem estiver aberta ou danificada.
- Conteúdo: Um (1) sistema de stent HT Supreme™ e um (1) Cartão de Implante de Stent.
- Armazenamento: Guardar na embalagem original num local seco, escuro e fresco. Guardar a 10 - 30 °C.
- Eliminação: Após a utilização, este produto, bem como a sua embalagem, devem ser descartados de acordo com as políticas e procedimentos padrão exigidos pelo hospital, administração e/

ou governo local.

12. INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

Preparar o cateter-guia e o fio-guia de acordo com as instruções do fabricante. O sistema de stent HT Supreme™ é compatível com fio-guia de 0,36 mm (0,014"). Consultar o rótulo do produto ou a Seção 12.2 (Materiais Necessários) para obter informação sobre a compatibilidade específica com o cateter-guia.

12.1 Inspeção Pré-Utilização

- Inspeccionar cuidadosamente a embalagem estéril antes de a abrir e verificar se existem danos à barreira estéril. Não utilizar se a integridade da embalagem estéril estiver comprometida.
- Rasgar a bolsa laminada e retirar a bolsa interior. Nota: A superfície exterior da bolsa NÃO é estéril. Apenas o conteúdo da bolsa laminada deve ser considerado estéril.
- Antes de utilizar o sistema de stent HT Supreme™, retirar cuidadosamente o sistema da embalagem e inspecioná-lo quanto a dobras, nós e outros danos. Verificar se o stent não avança para além do marcador radiopaco do balão. Não utilizar se forem observados quaisquer defeitos. Contudo, não manipular, tocar ou manusear o stent com os dedos, uma vez que tal poderá provocar danos no revestimento, contaminação ou deslocamento do stent do balão de entrega.

Nota: Se, em qualquer momento durante a utilização do sistema de stent HT Supreme™, a haste proximal de aço inoxidável ficar dobrada ou com nós, a utilização do cateter deve ser descontinuada.

12.2 Material Necessário

- Cateter-guia com diâmetro interno mínimo de 1,42 mm (5 Fr/0,056")
- Seringa de 10 - 20 cc
- Soro fisiológico normal heparinizado
- Fio-guia com diâmetro externo máximo de 0,36 mm (0,014")
- Válvula hemostática rotativa com o diâmetro interno mínimo apropriado (2,44 mm [0,096"])
- Meio de contraste diluído a 1:1 com soro fisiológico normal heparinizado (HepNS)
- Dispositivo de insuflação
- Dispositivo de torção
- Torneira de três vias
- Cateter de dilatação pré-colocação
- Introdutor de fio-guia
- Bainha arterial apropriada
- Fármacos antiplaquetários e anticoagulantes apropriados

12.3 Preparação

12.3.1 Remoção da Embalagem

Nota: A superfície externa da bolsa laminada NÃO é estéril. Apenas o conteúdo da bolsa laminada deve ser considerado estéril.

- Retirar cuidadosamente o sistema de entrega do respectivo tubo protetor para preparar o sistema de entrega. Não dobrar ou torcer o hipotubo durante a remoção.
- Remover o mandril do produto e a bainha protetora do stent, segurando no cateter proximalmente ao stent (no local de união do balão proximal) e, com a outra mão, segurar no protetor do stent e remover com cuidado distalmente. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do mandril do produto e da bainha do stent, não utilizar este produto e substituir por outro. Siga o procedimento de devolução do produto para o dispositivo não utilizado.

12.3.2 Irrigação do Lúmen do Fio-Guia

Irigar o lúmen do fio-guia até que o fluido saia pela ranhura do fio-guia.

Nota: Evitar a manipulação do stent durante a irrigação do lúmen do fio-guia, uma vez que tal poderá alterar a colocação do stent no balão.

12.3.3 Preparação do Sistema de Entrega

- Preparar um dispositivo de insuflação/seringa com um meio de contraste diluído.
- Ligar um dispositivo de insuflação/seringa à torneira; ligá-la à porta de insuflação do produto. Não dobrar o hipotubo do produto ao ligar o dispositivo de insuflação/seringa.
- Com a ponta para baixo, orientar o sistema de entrega verticalmente.
- Abri- a torneira para o sistema de entrega, aplicar uma pressão negativa durante 30 segundos e soltar para uma posição neutra

para encher com o meio de contraste.

- Fechar a torneira para o sistema de entrega e purgar todo o ar do dispositivo de insuflação/seringa.
- Repetir os passos 3 a 5 até que todo o ar ser expelido. Caso as bolhas persistam, não utilizar o produto.
- Se foi utilizada uma seringa, conectar um dispositivo de insuflação preparado à torneira.
- Abri- a torneira para o sistema de entrega.
- Manter na posição neutra.

Nota: Ao introduzir o sistema de entrega no vaso, não induzir pressão negativa no sistema de entrega. Tal poderá provocar a deslocação do stent do balão.

Nota: Se houver ar na haste, repetir os passos 3 a 5 da Seção 12.3.3 (Preparação do Sistema de Entrega) para impedir uma expansão irregular do stent.

12.3.4 Procedimento de Entrega

- Preparar o ponto de acesso vascular, de acordo com a prática padrão.
- Pré-dilatar a lesão com um cateter de ACTP de comprimento e diâmetro adequados para o vaso/lesão a ser tratada. Limitar o comprimento da pré-dilatação pelo balão de ACTP de modo a evitar criar uma região de lesão no vaso que se localize fora dos limites do stent HT Supreme™.
- Nota:** O diâmetro do stent indicado refere-se ao diâmetro interno do stent expandido.
- Manter uma pressão neutra no dispositivo de insuflação ligado ao sistema de entrega. Abri- a válvula hemostática rotativa o mais possível.
- Retrocarregar o sistema de entrega sobre a parte proximal do fio-guia, mantendo-o posicionado através da lesão alvo.
- Avançar cuidadosamente o sistema de entrega para dentro do cateter-guia e sobre o fio-guia até à lesão alvo. Quando for utilizado um sistema de troca rápida (RX), certificar-se de que o hipotubo é mantido direito. Assegurar a estabilidade do cateter-guia antes de avançar o sistema de stent para dentro da artéria coronária.

Nota: Se for sentida uma resistência invulgar antes de o stent sair do cateter-guia, não forçar a passagem. A resistência poderá indicar um problema e o uso de força excessiva poderá resultar em danos ou deslocação do stent. Manter o fio-guia colocado através da lesão e remover o sistema de entrega e o cateter-guia como uma única unidade.

- Avançar o sistema de entrega sobre o fio-guia até à lesão alvo sob visualização fluoroscópica direta. Utilizar os marcadores de balão radiopacos para posicionar o stent através da lesão. Executar angiografia para confirmar a posição do stent. Se a posição do stent não for ideal, o stent deve ser cuidadosamente reposicionado ou removido (consultar a Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent). Os marcadores de balão indicam os bordos do stent e os ombros do balão. A expansão do stent não deve ser realizada se o stent não estiver corretamente posicionado na lesão alvo.

Nota: Se for sentida alguma resistência a qualquer momento durante o acesso à lesão ou durante a remoção do sistema de entrega após a implantação de stent, todo o sistema deve ser removido como uma única unidade. Consultar a Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent) para obter instruções específicas sobre a remoção do sistema de entrega.

- Apertar a válvula hemostática rotativa. O stent está agora pronto para ser colocado.

12.4 Procedimento de Colocação

ATENÇÃO: Consultar a Tabela 13.1 Pressão de Insuflação Compatível do stent HT Supreme™ vs. Diâmetro Interno do Stent.

- Antes da colocação, confirmar novamente a posição correta do stent em relação à lesão alvo, utilizando os marcadores de balão radiopacos.
- Colocar o stent pressurizando lentamente o sistema de entrega em incrementos de 2 atm, a cada 5 segundos, até que o stent fique completamente expandido. Regra geral, a prática aceite tem como alvo uma pressão de colocação inicial que alcançaria uma razão de diâmetro interno do stent de cerca de 1,1 vezes o diâmetro do vaso de referência. (Consultar a Tabela 13.1). Manter a pressão durante 30 segundos. Se necessário, o sistema de entrega pode ser repressurizado ou pressurizado adicionalmente para assegurar a aposição completa do stent à parede da artéria. Não exceder a pressão nominal de ruptura (RBP) indicada de 18 atm para diâmetros de 2,25 mm a 3,50 mm e de 16 atm para um diâmetro de 4,0 mm.

- Cobrir totalmente toda a lesão e a área tratada com balão (incluindo dissecções) com o stent HT Supreme™, permitindo uma cobertura adequada do stent em tecido saudável proximal e distal em relação à lesão.
- Esvaziar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirmar o esvaziamento total do balão antes de tentar deslocar o sistema de entrega. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do sistema de entrega do stent, prestar especial atenção à posição do cateter-guia.
- Confirmar a posição e colocação do stent utilizando técnicas angiográficas padrão. Para obter os melhores resultados, todo o segmento arterial estenótico deve ser coberto pelo stent. Durante a expansão do stent deve ser utilizada visualização fluoroscópica para calcular corretamente o diâmetro ótimo do stent expandido, relativamente ao(s) diâmetro(s) das artérias coronárias proximais e distais. A expansão ideal requer que o stent esteja em contacto total com a parede da artéria. O contacto entre a parede e o stent deve ser verificado por meio de ultrassom intravascular (IVUS) ou angiografia de rotina.
- Se o tamanho do stent colocado ainda for inadequado relativamente ao diâmetro do vaso de referência, poderá ser utilizado um balão maior para expandir adicionalmente o stent. Se o aspeto angiográfico inicial for sub-ótimo, o stent pode ser expandido adicionalmente, utilizando-se um cateter de dilatação com balão de baixo perfil, alta pressão e não deformável. Se isto for necessário, o segmento com stent deve ser cuidadosamente re-cruzado com um fio-guia prolapsado para evitar danificar a geometria do stent. Os stents colocados não devem ficar sub-dilatados.
- Se for necessário utilizar mais do que um stent HT Supreme™ para cobrir a lesão e a área tratada com balão, para evitar uma potencial reestenose da folga sugere-se que os stents sejam corretamente sobrepostos. Para assegurar que não existem folgas entre os stents, as tiras marcadoras do balão do segundo stent HT Supreme™ devem ser posicionadas dentro do stent colocado antes da expansão.
- Reconfirmar a posição do stent e os resultados angiográficos. Repetir as insuflações até obter a colocação ótima do stent.

12.5 Procedimento de Remoção

- Esvariar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirmar o esvaziamento total do balão antes de tentar deslocar o sistema de entrega. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do

sistema de entrega do stent, prestar especial atenção à posição do cateter-guia.

- Abri- a totalmente a válvula hemostática rotativa.

- Manter a posição do fio-guia e a pressão negativa no dispositivo de inflação, e, enquanto isso, remover o sistema de entrega.

Nota: Se alguma resistência for sentida a qualquer momento durante o acesso à lesão ou durante a remoção do sistema de entrega após a implantação do stent, todo o sistema deve ser removido como uma única unidade. Consultar a Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent) para obter instruções específicas sobre a remoção do sistema de entrega.

- Apertar a válvula hemostática rotativa.

- Repetir a angiografia para avaliar a área com stent. Se for necessária uma pós-dilatação, assegurar que o diâmetro final do stent corresponde ao diâmetro do vaso de referência. Assegurar que o stent não está sub-dilatado.

12.6 Dilatação de Segmentos do Stent após a Colocação

Devem ser envolvidos todos os esforços para garantir que o stent não está sub-dilatado. Se o tamanho do stent colocado ainda for inadequado relativamente ao diâmetro do vaso, ou se não se tiver obtido o contacto total com a parede do vaso, pode ser utilizado um balão de maior dimensão para a expansão adicional do stent. O stent pode ser expandido adicionalmente utilizando um cateter de balão de baixo perfil, alta pressão e não deformável. Se isto for necessário, o segmento com stent deve ser cuidadosamente re-cruzado com um fio-guia prolapsado para evitar deslocar o stent. O balão deve ser centrado dentro do stent e não se deve projetar para fora da região com stent.

ATENÇÃO: Não dilatar o stent para além dos seguintes limites de diâmetro interno máximo do stent:

Diâmetro nominal do stent (mm)	Diâmetro Interno Máximo do Stent (mm)
2,25 a 3,00	3,34 mm
3,25 a 4,00	4,14 mm

13. INFORMAÇÃO SOBRE COMPLACÊNCIA IN VITRO

Tabela 13.1: Pressão de Insuflação Compatível para o stent HT Supreme™ vs. Diâmetro Interno do Stent

Pressão de Insuflação		Diâmetro Interno do Stent (mm)						
atm	kPa	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	4.00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90
12	1216	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10
16**	1621	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91	
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98	

Nota: Esta informação é baseada em testes in vitro a 37 °C e não leva em consideração a resistência à lesão. Pelo menos 99,9% dos balões (com um índice de confiança de 95%) não rebentam a esta pressão nem a uma pressão inferior. Recomenda-se a utilização de um dispositivo de monitorização da pressão para evitar pressões excessivas. A dimensão da expansão do stent deve ser confirmada em radiografia.

*Pressão Nominal: 10 atm (1013 kPa)

Pressão Nominal de Ruptura: 18 atm (1824 kPa) para diâmetros de stent de até 3,50 mm, 16 atm (1621 kPa) para 4,00 mm. **NÃO EXCEDER.

14. DECLARAÇÃO DE PRECAUÇÃO QUANTO À REUTILIZAÇÃO

Não utilize se a barreira estéril estiver danificada.

Apenas para utilização em um único paciente. Não reutilize, não reprocesse nem reesterilize.

15. PRAZO DE VALIDADE

O período de armazenamento do produto é válido por 12 meses a partir da data de esterilização.

16. GARANTIA E LIMITAÇÕES

A Sino Medical Sciences Technology Inc. comprometeu-se a fabricar o sistema de stent HT Supreme™. A Sino Medical Sciences Technology Inc. garante que todos os produtos estão livres de defeitos nos materiais e fabrico.

17. DECLARAÇÃO

A Sino Medical Sciences Technology Inc. não se responsabilizará por nenhum acidente ou dano resultante da reutilização do produto, seleção incorreta do tamanho do stent, uso incorreto ou quaisquer outros erros causados pelo fator humano (direta ou indiretamente).

繁體中文

1. 器材說明

HT Supreme™ 藥物塗層冠狀動脈支架系統 (HT Supreme™ 支架系統) 是一種器材 / 藥物組合產品, 由藥物塗層的氣球可擴張鉻鈷 (CoCr) 合金冠狀動脈支架和輸送系統組成。本支架底部塗層不可腐蝕的聚合物層, 表面塗層供藥物釋放的可降解聚合物層。藥物釋放的可降解聚合物層由 sirolimus 和生物可降解聚合物的混合物組成。使用快速交換氣球可擴張輸送系統來輸送支架。表 1.1 提供了 HT Supreme™ 支架系統的主要特徵。

表 1.1: HT Supreme™ 支架系統產品組件說明

參數	特徵
支架特徵	
可用支架長度 (毫米)	10、15、20、25、30、35
可用支架直徑 (毫米)	2.25、2.50、2.75、3.00、3.25、3.50、4.00
支架材料	醫用級 L-605 鉻鈷 (CoCr) 合金
底部聚合物層	聚甲基丙烯酸正丁酯 (PBMA) 的不可腐蝕層共價結合至支架表面。
藥物成分	保形塗層為載有 1.2 微克 / 平方毫米 sirolimus 的生物可降解聚合物, 大支架 (4.00 x 35 毫米) 上最大標稱藥物含量為 285 微克。

輸送系統特徵	
工作長度 (公分)	145
設計	<ul style="list-style-type: none"> 充氣腔的單一入口。引導導線出口槽口距尖端 23.5 公分。適用於 ≤0.014 吋 (0.36 毫米) 的引導導線。 兩個近端輸送系統軸標記 (靠近遠端尖端的距離分別為 87 公分和 97 公分) 指示輸送系統與股動脈或股動脈引導導管末端的相對位置。
氣球組件	半順應性氣球合併導管軸上兩個不透射線標記, 以指示氣球的位置和擴張的支架長度。
氣球充氣壓力	<ul style="list-style-type: none"> 標稱充氣壓力: 10 大氣壓力 (1013 kPa), 適用所有尺寸 額定爆破壓力 (RBP): 18 大氣壓力 (1824 kPa), 適用直徑為 2.25、2.50、2.75、3.00、3.25 和 3.50, 16 大氣壓力 (1621 kPa), 適用直徑為 4.00
引導導管內徑	5 F, ≥ 0.056 吋內徑 (1.42 毫米)
導管軸外徑 (標稱)	<ul style="list-style-type: none"> 近端: 2.0 F (0.68 毫米) 遠端: 2.9 F (0.95 毫米)
系統橫剖面	<ul style="list-style-type: none"> 遠端: 3.6 F (≤1.20 毫米), 適用直徑 2.25、2.50、2.75、3.00 3.9 F (≤1.30 毫米), 適用直徑 3.25、3.50、4.00 近端: 2.9 F (≤0.95 毫米), 適用所有尺寸

1.1 器材組件說明

HT Supreme™ 支架由 L605 鉻鈷 (CoCr) 合金組成, 並且具有多種直徑和長度組合, 如表 1.1 所述。支架塗層一薄層不可腐蝕性聚合物, 即聚甲基丙烯酸正丁酯 (PBMA), 此薄層共價結合至支架表面。表面塗層由包覆在生物可降解之聚乳酸乙醯酸 (PLGA) 中的 sirolimus 組成。HT Supreme™ 支架使用快速更換的氣球可擴張輸送系統進行輸送, 其工作長度為 145 公分, 與 ≤ 0.014 吋的引導導線和 ≥ 5 F (0.056 吋) 的導管相容。位於導管軸上的不透射線標記指示氣球的工作長度。

1.2 藥物和聚合物成分說明

HT Supreme™ 支架塗有藥物 sirolimus (活性成分), 該藥物混合在可生物降解的聚合物 (非活性成分) 中。底部聚合物層 (非活性成分) 旨在確保藥物 / 可生物降解聚合物之表面塗層與支架的黏合。

1.2.1 Sirolimus (活性成分)

HT Supreme™ 支架中的活性藥物成分為 sirolimus, 也稱為雷帕微素 (Rapamycin)。Sirolimus 是由吸氧水鏈黴菌產生的大環內酯。Sirolimus 的化學名稱為 (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a - 十六氫 - 9, 27 - 二環基 -3- [(1R)-2- [(1S, 3R, 4R)-4- 環基 -3- 甲氧環己基]-1- 甲基乙基]-10, 21- 二甲氧 -6, 8, 12, 14, 20, 26- 六甲基 -23, 27- 環氧 -3H- 吡啶并 [2, 1-c] [1,4] 氧雜氮雜三十一環烯 -1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H)- 戊酮。其分子式為 C₅₁H₇₉NO₁₃, 分子量為 914.2 (克 / 莫耳)。化學結構如圖 1.1 所示。

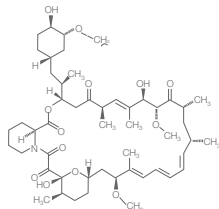


圖 1.1 Sirolimus 的化學結構

1.2.2 底部聚合物層和可生物降解的聚合物 (非活性成分)

HT Supreme™ 支架包含非活性成分, 包括非腐蝕性聚甲基丙烯酸丁酯 (PBMA)、底部聚合物層和可生物降解的聚 (DL- 乳酸 - 乙交酯) (PLGA) (包含 sirolimus 的藥物基質層)。PBMA 是一種電接枝至支架表面的均聚物。將 PLGA 藥物基質共聚物與 sirolimus 混合, 並塗覆在 PBMA 塗層的支架上。PLGA 是一種可生物降解的線性脂肪族聚酯聚合物。化學結構如圖 1.2 所示。

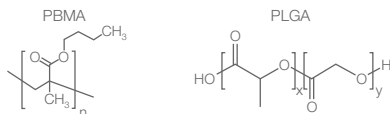


圖 1.2: 聚合物塗料化學結構

1.2.3 產品品質和 sirolimus 含量

表 1.2 HT Supreme™ 支架系統產品品質和 sirolimus 的含量

目錄號	HT Supreme™ 組件			輸送導管
	擴張支架直徑 (毫米)	支架長度 (毫米)	標稱 sirolimus 含量 (微克)	
8.007.1805	2.25	10	59	2.25 x 10
8.007.1806	2.25	15	89	2.25 x 15
8.007.1807	2.25	20	120	2.25 x 20
8.007.1808	2.25	25	150	2.25 x 25
8.007.1809	2.25	30	180	2.25 x 30
8.007.1810	2.25	35	210	2.25 x 35
8.007.1811	2.50	10	59	2.50 x 10
8.007.1812	2.50	15	89	2.50 x 15
8.007.1813	2.50	20	120	2.50 x 20
8.007.1814	2.50	25	150	2.50 x 25
8.007.1815	2.50	30	180	2.50 x 30
8.007.1816	2.50	35	210	2.50 x 35
8.007.1817	2.75	10	59	2.75 x 10
8.007.1818	2.75	15	89	2.75 x 15
8.007.1819	2.75	20	120	2.75 x 20
8.007.1820	2.75	25	150	2.75 x 25
8.007.1821	2.75	30	180	2.75 x 30
8.007.1822	2.75	35	210	2.75 x 35
8.007.1823	3.00	10	59	3.00 x 10
8.007.1824	3.00	15	89	3.00 x 15
8.007.1825	3.00	20	120	3.00 x 20
8.007.1826	3.00	25	150	3.00 x 25
8.007.1827	3.00	30	180	3.00 x 30
8.007.1828	3.00	35	210	3.00 x 35
8.007.1829	3.25	10	80	3.25 x 10
8.007.1830	3.25	15	121	3.25 x 15
8.007.1831	3.25	20	162	3.25 x 20
8.007.1832	3.25	25	203	3.25 x 25
8.007.1833	3.25	30	244	3.25 x 30
8.007.1834	3.25	35	285	3.25 x 35
8.007.1835	3.50	10	80	3.50 x 10
8.007.1836	3.50	15	121	3.50 x 15
8.007.1837	3.50	20	162	3.50 x 20
8.007.1838	3.50	25	203	3.50 x 25
8.007.1839	3.50	30	244	3.50 x 30
8.007.1840	3.50	35	285	3.50 x 35
8.007.1841	4.00	10	80	4.00 x 10
8.007.1842	4.00	15	121	4.00 x 15
8.007.1843	4.00	20	162	4.00 x 20
8.007.1844	4.00	25	203	4.00 x 25
8.007.1845	4.00	30	244	4.00 x 30
8.007.1846	4.00	35	285	4.00 x 35

2. 預期用途 / 使用適應症

HT Supreme™ 藥物塗層冠狀動脈支架系統適用於改善因自然初發冠狀動脈病變部位 (長度 ≤ 35 毫米) 而導致的症狀性心臟病病患的冠狀動脈腔直徑, 其中參考血管直徑為 2.25 毫米至 4.00 毫米。

3. 禁忌症

HT Supreme™ 支架系統禁止用於以下用途:

- 禁用抗血小板和/或抗凝血治療的病患;
- 病變部位妨礙血管成形術氣球完全充氣和/或妨礙正確放置支架或支架輸送系統的病患。
- 對 sirolimus 或結構相關的化合物、鈷、鉻、鎳、鎢、丙烯酸聚合物、PLGA 聚合物或顯影劑過敏或禁忌的病患。

4. 警告

- 為了保持無菌狀態, 不得在使用前開啟或損壞內包裝。使用非無菌器材會造成病患或使用者感染的潛在風險。器材的污染可能導致病患受傷、患病或死亡。
- 有必要明智地選擇病患, 因為使用該器材可能造成某些併發症, 包括支架血栓、血管併發症和/或出血事件。有關完整清單, 請

參見第 8 節（可能存在的不良事件/併發症）。

- 本產品需要使用抗凝和/或抗血小板療法。本產品不得用於不太可能遵守建議的抗血小板療程的病患。重要資訊請參閱第 5.2 節（術前和術後的抗血小板療程）。

5. 注意事項

5.1 一般注意事項

- 只有接受過充分訓練的醫師才能進行支架植入。
- 支架植入僅應在可能造成傷害或危及生命之併發症情況下，於易於進行緊急冠狀動脈繞道手術之醫院進行。
- 若已植入多個支架，建議使用成分相似的支架材料。與其他藥物釋放支架一起使用的情况下，不同材料支架間的接觸會增加腐蝕的可能性和/或潛在的藥物相互作用。HT Supreme™ 支架與其他藥物釋放支架間潛在的藥物相互作用尚未得知，應避免這種情況發生。
- 隨後的支架阻塞或狹窄可能需要重複擴張包含支架的動脈節段。內皮支架重複擴張後的長期預後目前未知。
- 對顯影劑有嚴重反應史的病患使用本產品時應考量其風險和益處。
- 請勿將輸送系統暴露於酒精或清潔劑等有機溶劑中，因為可能容易損壞藥物載體塗層或造成藥物過早釋放。
- 輸送、展開支架和取出氣球的過程中，應小心控制引導導管的尖端。取出支架輸送系統前，應透過螢光透視目測確認氣球完全放氣，以避免引導導管移入血管和隨後導致的動脈損傷。
- 支架血栓形成是一種罕見的事件，但一旦發生，通常會導致心肌梗塞 (MI) 或死亡。迄今為止，經過評估的藥物釋放支架臨床試驗尚未完全了解支架血栓形成的發生率與因心性死亡、MI 或全因死亡風險的相關性。
- 本器材僅限適用於指定的使用適應症。用此器材治療標示適應症外的病患和/或病變部位，可能導致不良事件風險增加，包括支架血栓形成、支架栓塞、MI 或死亡。
- Sirolimus 由 CYP 3A 酵素家族代謝。研究顯示，抑制 CYP 3A 酵素的藥物（如環孢素）可減緩 sirolimus 的清除。與 sirolimus 釋放支架併用其他「limus」化合物（例如 everolimus、tacrolimus 等），可能會與代謝酵素競爭結合，並可能提高 sirolimus 濃度，降低其清除率。
- 使用與 FKBP12 受體競爭結合力的其他藥物（例如 everolimus、tacrolimus 等），可能會降低 sirolimus 的療效。

5.2 術前和術後的抗血小板療程

抗血小板治療（特別是 P2Y₁₂ 抑制劑治療）的最佳持續時間未知，儘管繼續治療也可能無法消除血栓形成的風險。根據 2016 年 ACC/AHA「冠狀動脈疾病 (CAD) 病患之雙重抗血小板治療持續時間更新指南」的最新建議，支架植入後繼續使用阿司匹靈 (81 毫克) 和 P2Y₁₂ 抑制劑併用療法似乎可減少重大不良心臟事件。根據包括隨機臨床試驗、次級預防措施和專家共識的臨床證據，該指南建議患有穩定缺血性心臟病的病患在無禁忌症的情況下接受阿司匹靈和 P2Y₁₂ 治療至少 6 個月；對於出血風險高的病患，3 個月後停藥可能是合理的。在無禁忌症的情況下，患有急性冠脈症候群的病患應接受這種治療至少 12 個月；對於有高出血風險的病患，6 個月後停藥可能是合理的。

完整的 2016 年 ACC/AHA 指南可於下列網址取得：<http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

病患務必遵守術後抗血小板建議，因為過早停藥可能會導致更高的血栓形成、MI 或死亡風險。計畫支架植入手術時，應仔細考量可能需要提早停用抗血小板治療的任何未來預期性外科手術或牙科手術，包括考量選用支架植入及其相關建議的抗血小板治療是否適當。相反地，若考慮進行支架植入後需要暫停抗血小板治療的外科手術或牙科手術，則應權衡此手術之風險和益處，以及提早停用抗血小板治療的可能風險。一般而言，建議將擇期手術推遲一年，或者若無法推遲手術，對於高風險病患，應在手術期間考慮採用抗血小板治療。

若因重大活動性出血需要提早停用抗血小板治療，則應仔細監測病患的心臟事件，一旦情況穩定，應根據治療醫師的判斷盡快恢復抗血小板治療。

5.3 使用多個支架

病變部位僅限以不超過 1 個支架進行治療（除非緊急情況，需要額外的支架）。若已植入多個支架，建議使用成分相似的支架材料。

由於傳導介質存在異種金屬，不同材料支架間的接觸可能會增加腐蝕的可能性。目前尚未評估 HT Supreme™ 支架與其他藥物釋放或塗層支架間的相互作用，應盡可能避免發生這種情況。

5.4 血管內近接治療

尚未評估使用 HT Supreme™ 支架系統治療先有目標病變部位之病患或先前已放置支架部位曾接受過近接治療之病患的安全性和有效性。相反地，也尚未評估近接治療對先前曾接受過 HT Supreme™ 支架系統治療之病變部位的安全性和有效性的影響。兩種治療都可能改變動脈重塑；尚未確認這兩種治療間的相互作用關係。

5.5 與其他手術併用

尚未確定結合機械旋切術器材（如定向旋切術導管和旋磨術導管）或雷射光血管成形術導管與 HT Supreme™ 支架植入術的安全性和有效性。

5.6 在特殊人群中使用

5.6.1 懷孕

懷孕「分類 C」：有關其他藥物資訊，請參見第 6.6 節（懷孕）。尚未在懷孕婦女中進行 HT Supreme™ 支架系統評估。尚未評估對發育中胎兒的影響。應在植入 HT Supreme™ 支架前開始進行有效避孕，並在植入後持續執行一年。雖然無禁忌症，但是目前尚不清楚其風險和對生殖系統的影響。

5.6.2 哺乳

有關其他藥物資訊，請參見第 6.7 節（哺乳）。尚未評估 HT Supreme™ 支架系統對哺乳的影響。決定停止哺乳或是植入支架，應考慮到支架對母體的重要性。

5.6.3 種族

HT Supreme™ 支架系統的臨床研究尚未明確評估因種族造成的安全性和有效性的可能差異。

5.6.4 兒科使用

尚未確定 HT Supreme™ 支架對兒童病患的安全性和有效性。

5.6.5 老年人使用

目前，尚無足夠的臨床資料證明 HT Supreme™ 支架對 65 歲以下和 65 歲以上病患間存在安全性和有效性差異。

5.7 病變部位 / 血管特徵

對於具有以下目標病變部位或血管特徵或狀況的病患，尚未確定 HT Supreme™ 支架系統的安全性和有效性：

- 病變部位有未解決的血管血栓
- 冠狀動脈參考血管直徑 <2.25 毫米或 > 4.00 毫米
- 病變部位長度大於 35 毫米
- 病變部位位於左大陸靜脈移植段中、未保護的左主冠狀動脈中，開口病變部位，慢性完全閉塞和交叉病變部位
- 先前已裝過支架的病變部位
- 已確認病變部位遠端的瀰漫性疾病或血流不暢 (TIMI<1)
- 病變部位附近或病變部位內過度彎曲
- 最近發生的急性心肌梗塞 (AMI) 或目標血管中有血栓跡象
- 中度或重度病變部位鈣化
- 多血管疾病
- 架內再狹窄

5.8 藥物相互作用

有關 sirolimus 藥物相互作用的更多資訊，請參見第 6 節（藥物資訊）。尚未評估潛在藥物相互作用對 HT Supreme™ 支架系統的安全性和有效性的影響。Sirolimus 的有效性取決於其結合至 FKBP12 受體和隨後與 Rapamycin (mTOR) 機制標靶之相互作用。併用與受體結合的其他藥物可能會降低 sirolimus 的療效。已知幾種藥物會影響 sirolimus 的代謝，而其他藥物的相互作用可能是由已知的代謝作用推斷出來的。已知 sirolimus 是細胞色素 P450 IIIA4 (CYP3A4) 和 P-糖蛋白的受質。決定將 HT Supreme™ 支架植入正在服用可能透過競爭 sirolimus 代謝或受體結合，而與 sirolimus 發生相互作用之藥物的病患時，或者針對已植入 HT Supreme™ 支架的病患，決定使用這種藥物開始進行治療時，應考慮藥物相互作用的可能影響。

5.9 免疫抑制的可能性

Sirolimus 是 HT Supreme™ 支架的活性成分，為一種免疫抑制劑。尚未專門評估接受 HT Supreme™ 支架系統治療，對病患免疫系統的可能抑制作用。由於單個支架上的 sirolimus 量很少，因此單支植入不大可能達到全身性免疫抑制。但是，接受多個 HT Supreme™ 支架系統治療的病患，sirolimus 的全身濃度可能暫時達到免疫抑制水準，特別是肝功能不全或正在服用抑制 CYP3A4 或 P-糖蛋白藥物的病患。因此，施用於服用其他免疫抑制劑或存在免疫抑制風險之病患時，應謹慎考量其適用性。

5.10 脂質升高的可能性

腎移植病患使用口服 sirolimus 與血清膽固醇和三酸甘油酯的升高有關，某些情況下需要進行治療。低劑量和高劑量長期口服治療均可看到效果，這種效果與劑量高低相關。根據使用適應症使用時，預計 HT Supreme™ 支架的全身性 sirolimus 濃度將低於移植病患通常獲得的濃度，但這些濃度對脂質的作用強度和持續時間尚不清楚。

5.11 核磁共振成像 (MRI)

非臨床測試中，對於長度最長為 35 毫米的單支架，或重疊長度最長為 67 毫米的 HT Supreme™ 支架，已顯示與核磁共振成像相容。裝有此器材的病患，可於滿足以下條件之核磁共振成像系統中進行安全掃描：

- 1.5 T 和 3.0 T 的靜態磁場；
- 最大空間場域梯度小於或等於 4,000 高斯/公分；
- 針對 1.5 T 或 3.0 T MRI 系統，已報告過的最大 MR 系統，其全身平均具體吸收率 (SAR) ≤ 2 瓦特/公斤（正常作業模式）。

根據上述定義的掃描條件，非臨床測試結果（包括血流的影響）顯示，連續掃描 15 分鐘後，HT Supreme™ 支架預計會造成最大溫度升高不超過 5.0°C。非臨床測試中，當使用梯度回波脈衝序列和 3.0 T MRI 系統成像時，器材產生的圖像偽影會從 HT Supreme™ 支架系統延伸約 6 毫米。

5.12 支架處理

HT Supreme™ 支架僅供一次性使用。請勿重複滅菌或重複使用本器材。重複使用一次性器材可能造成病患或使用者感染的潛在風險。器材的污染可能導致病患受傷、患病或死亡。清潔、消毒和滅菌可能會損害基本的材料和設計特性；從而導致器材故障。SINOMED 對因重複滅菌、重複使用造成的任何直接、意外或間接損失不承擔任何責任。

- 請注意產品標籤上的「使用期限」（到期）日。
- 鋁箔袋的外表面並非無菌。僅鋁箔袋的內容物可視為無菌。
- 請勿從輸送系統上取下支架。取下可能會損壞支架、支架塗層和/或導致支架栓塞。這些組件作為單個系統一起發揮功能。請勿將支架與其他輸送系統併用。
- 請勿將輸送系統與其他支架併用。
- 請特別小心不要處理或破壞氣球上的支架，特別是從包裝中取出輸送系統，將其放置在引導導線上、推進旋轉的止血閥接頭和引導導管套頭時，否則它可能會損壞支架、聚合物系統和/或導致支架栓塞。
- 請勿用手指操作、接觸或處理支架，否則可能導致塗層損壞、污染或支架從輸送氣球上脫落。
- 僅使用適當的氣球充氣介質。請勿使用空氣或任何氣體介質為氣球充氣，因為這可能會導致膨脹不均勻、難展開支架。請參閱第 12.3.3 節（操作人員說明；準備輸送系統）。

5.13 支架放置

5.13.1 準備支架輸送系統

- 除非另有指示，否則請勿於支架展開前準備或預先充氣輸送系統。這可能會導致支架膨脹不均勻、難展開支架。請參閱第 12.3.3 節（操作人員說明；準備輸送系統）中所述的氣球排空技術。
- 將輸送系統引入血管時，請勿在輸送系統上產生負壓。這可能會導致支架從氣球上脫落。
- 使用管腔尺寸合適的引導導管，以符合支架輸送系統。請參閱第 1.1 節（器材組件說明）。

5.13.2 支架植入

- 用適當尺寸的血管成形氣球預先擴張目標血管，否則可能會增加支架放置的難度，並造成手術併發症。

- 如果未正確地將支架放置在血管中，請勿擴張支架。請參閱第 5.13.3 節（取出支架系統）。
- 植入支架可能導致血管剝離和急性閉合，需要額外的介入治療（冠狀動脈繞道手術 (CABG)，進一步擴張、放置或額外支架，或其他）。
- 尚未確定使用 HT Supreme™ 支架治療每條冠狀動脈（超過一條血管）的安全性和有效性。執行這項任務的情況下，建議首先將支架放置在病變部位遠端處，盡可能減少因穿過已置放支架而引起的移位風險。
- 放置支架可能會損害側支的通暢性。
- 請勿超過產品標籤上指示的額定爆裂壓力 (RBP)。請參閱第 13 節（體外順應性資訊），了解支架順應性與直徑的相關性。建議使用壓力監測裝置以防止過度加壓。施加高於產品標籤上規定的壓力可能會導致氣球破裂，並可能造成動脈損傷和剝離。X 支架內徑應約為血管參考直徑的 1.1 倍。支架擴張的尺寸應透過 X 光攝影確認。
- 未膨脹的支架僅限縮回引導導管一次。一旦將未擴張的支架拉回至引導導管中，不應將其重新導入動脈。將未展開的支架縮回至引導導管時可能會損傷支架，因此不應透過引導導管遠端進行進出移動。
- 取出支架系統期間如感覺到任何阻力，則應將支架輸送系統和引導導管作為單個裝置取出。請參閱第 5.13.3 節（取出支架系統）。
- 儘管支架輸送系統的氣球足以在不破裂的情況下擴張支架，但是支架完全擴張前支架遠端的氣球會環狀撕裂，從而導致氣球粘貼於支架上，需要進行手術移除。萬一氣球破裂，應將其取出，如有必要，在引導導管上更換新的擴張導管以完成支架擴張。
- 確保支架區域覆蓋整個病變部位/剝離部位，且支架間無間隙。

5.13.3 取出支架系統

若進入病變部位期間或支架植入後取出輸送系統時的任何時候感到任何阻力，則應透過直接螢光檢視執行以下步驟，將支架輸送系統和引導導管作為單個裝置取出：

- 確認氣球完全放氣。所有氣球尺寸的放氣時間均不超過 20 秒。若取出輸送系統時感到異常阻力，請特別注意引導導管的位置。某些情況下，可能有必要稍微縮回引導導管以防止意外的導管移動，另應進行冠狀動脈血管造影評估，確保不損害冠狀血管。
- 請勿將輸送系統縮回至引導導管中。
- 請將近端氣球標記定位在引導導管尖端的遠端。
- 盡可能安全地將引導導管推至冠狀動脈的解剖構造中。
- 旋緊旋轉的止血閥，將輸送系統固定在引導導管上，然後將導引導管和輸送系統作為單個裝置取出。

未遵守這些步驟和/或對輸送系統施力過大，可能會損耗或損壞支架和/或輸送系統組件和/或血管系統。若有必要保留引導導管位置以便隨後到達動脈/病變部位，則將引導導管留在原處，並取下所有其他系統組件。支架取回方法（即其他金屬絲、圈套器和/或鉗子）可能會對動脈血管系統和/或血管通路部位造成額外損傷。併發症可能包括但不限於出血、血腫或假性動脈瘤。

5.13.4 術後

- 交叉使用新放置的支架與血管內超音波 (IVUS) 導管、冠狀動脈引導導線、氣球導管或輸送系統時應格外小心，以免破壞支架的放置、貼壁、幾何形狀和/或塗層。
- 術後應接受抗血小板治療。請參閱第 5.2 節（術前和術後的抗血小板治療）。有風險的需要提早停用抗血小板治療的病患，應仔細監測是否發生心臟事件。由病患的主治醫師決定是否盡快重新開始抗血小板治療。
- 術後，病患可在特定條件下安全地進行核磁共振成像檢查。若需要進行術後磁共振成像檢查，請參閱第 5.11 節（核磁共振成像 (MRI)）。

6. 藥物資訊

6.1 作用機制

Sirolimus 是與 FK506 結合蛋白 12 (FKBP12) 結合的抗增生藥物。Rapamycin-FKBP12 二聚體複合物會抑制 Rapamycin (mTOR) 的機制標靶。mTOR 是部分透過上調細胞週期蛋白依賴激酶抑制劑 p27，引導細胞代謝和細胞生長的關鍵調節蛋白之一。上調 p27 會抑制細胞週期從 G1 前進至 S 期。因此，對於多數細胞，治療濃度的 sirolimus 會在 G1 期晚期停止細胞分裂。由於這發生在有絲

分裂開始前，因此 G1 期的停滯會抑制細胞生長而非對細胞生長產生毒性抑制。Sirolimus 的抗增殖特性使其成為有效降低再狹窄風險的藥物。根據這項能力，它會干擾纖維母細胞和平滑肌細胞，以及發炎細胞的增生。這三種細胞類型很大程度上因支架植入繼發性血管損傷而引起新內膜增生。

6.2 藥代動力學

已在動物中評估了 HT Supreme™ 支架植入後所釋出的 sirolimus 的藥代動力學 (PK)。表 6.1 提供了在豬動物模型中確定的全血 sirolimus PK 結果。表格中的「BQL」代表「低於定量限制」。

表 6.1 HT Supreme™ 的全血藥代動力學結果 (奈克 / 毫升)

0 分鐘	5 分鐘	15 分鐘	30 分鐘	60 分鐘	180 分鐘
BQL	1.35 ± 0.27	1.49 ± 0.23	1.39 ± 0.22	1.36 ± 0.23	1.39 ± 0.20

1 天	3 天	7 天	14 天
0.156 ± 0.087	0.038 ± 0.059	<0.1	0.036 ± 0.056

28 天	60 天	90 天	120 天	150 天
0.094 ± 0.076	BQL	BQL	BQL	BQL

備註：血液中的藥物濃度由「n 值」(6) 決定；BQL <0.1 奈克 / 毫升

支架植入後全血中的藥物濃度在 5 分鐘後迅速增加，且該濃度在至少 180 分鐘內保持相同水平 (1.35-1.39 奈克 / 毫升)。此濃度隨後在第 1 天降至 0.156 奈克 / 毫升，並在第 60 天降至檢測水平以下 (0.1 奈克 / 毫升)。整體而言，與支架植入後的前三小時相比，血液中的 sirolimus 藥物濃度在 1 天後降低了 90%。這項 PK 研究期間，sirolimus 的最大觀察血液藥物濃度從未達到能有效全身暴露以預防病患器官排斥所需的最小治療數值 (3.0 奈克 / 毫升)。支架植入後若要 sirolimus 從血液循環中消失，應進一步限制全身暴露量，以及與長期以治療濃度全身給藥相關的不良事件。儘管全身暴露於 sirolimus 的劑量有限，臨床前研究已證明從支架會持續釋出 sirolimus 至局部動脈部位。

6.3 與藥物或其他物質相互作用

由於支架植入後全身暴露於 sirolimus 的量有限，因此先前無 HT Supreme™ 支架的藥物相互作用研究。參見第 5.8 節（藥物相互作用）和第 6.2 節（藥代動力學）。但是，決定將 HT Supreme™ 支架植入服用已知與 sirolimus 相互作用的藥物的病患中時，應考慮到血管壁中全身和局部藥物相互作用的可能性。植入 HT Supreme™ 支架後，血液中循環的藥物量顯著低於口服劑量。Sirolimus 在腸壁和肝臟中會被細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 廣泛代謝，並透過 P- 糖蛋白 (P-gp) 從小腸的腸細胞中排出。因此，影響這些蛋白質之藥物會影響 sirolimus 的吸收和全身吸收後的清除。CYP3A4 和 P-gp 的抑制劑可提高 sirolimus 濃度，而 CYP3A4 和 P-gp 的誘導劑可降低 sirolimus 濃度。口服 sirolimus 和併用藥物間的藥代動力學相互作用討論如下。除下述藥物外，尚未對其他藥物進行藥物相互作用研究。

6.4 酮康唑 (Ketoconazole)

施用 sirolimus 口服劑方後，施用多劑 ketoconazole 會顯著影響 sirolimus 吸收和暴露的速率和程度，此等現象可透過 sirolimus C_{max}、t_{max} 和 AUC 反映，即分別增加 4.3 倍、38% 和 10.9 倍。但是，sirolimus 的 t_{1/2} 末端並未產生變化。單劑 sirolimus 不會影響 12 小時血漿穩定狀態 ketoconazole 的濃度。建議 sirolimus 口服溶液和口服錠劑不應與 ketoconazole 一起服用。

6.4.1 利福平 (Rifampin)

接受多劑量 rifampin（每天 600 毫克，持續 14 天）預先治療的 14 名健康志願者，接著服用單劑 20 毫克 sirolimus，可大大提高 5.5 倍（範圍為 2.8 至 10）的 sirolimus 口服劑量清除率，表示 AUC 和 C_{max} 分別平均下降約 82% 和 71%。針對需要服用 rifampin 的病患，應考慮使用酵素誘導潛力較小的替代治療藥物。

6.4.2 地爾硫卓 (Diltiazem)

同時向 18 名健康志願者施用 10 毫克 sirolimus 口服溶液和 120 毫克 diltiazem 會顯著影響 sirolimus 的生物利用率。Sirolimus 的 C_{max}、t_{max} 和 AUC 分別提高了 1.4 倍、1.3 倍和 1.6 倍。Sirolimus 不會影響 diltiazem 或其代謝產物 desacetyldiltiazem 和 desmethyl diltiazem 的藥代動力學。

6.4.3 環孢菌素 (Cyclosporine)

在 24 名健康志願者中，針對兩種 sirolimus 口服劑方進行 cyclosporine 與 sirolimus 間單劑藥代動力學相互作用研究。與單獨服用口服 sirolimus 相比，施用單劑量 300 毫克 cyclosporine

軟明膠膠囊 4 小時後接著口服 10 毫克 sirolimus，可將 sirolimus 平均 AUC 從 33% 提高至 80%，將平均 C_{max} 從 33% 提高至 58%，其中提高的程度視 sirolimus 的配方而定。Sirolimus 的半衰期未受到顯著影響。Cyclosporine 的平均 AUC 和平均 C_{max} 未受到顯著影響。

6.4.4 可共同給藥而無需調整劑量的藥物

下列藥物併用口服 sirolimus 的研究中，並未觀察到臨床上顯著的藥代動力學藥物-藥物相互作用。Sirolimus 和這些藥物可在不調整劑量的情況下併用。

- 阿昔洛韋 (Acyclovir)
- 地高辛 (Digoxin)
- 格列本脲 (Glyburide)
- 硝苯地平 (Nifedipine)
- 炔諾孕酮/雌二醇 (Norgestrel/ethinyl estradiol)
- 潑尼松龍 (Prednisolone)
- 磺胺甲噁唑/甲氧苄啶 (Sulfamethoxazole/trimethoprim)

6.4.5 其他藥物相互作用

可能會提高 sirolimus 血液藥物濃度的藥物包括：

- 鈣通道阻斷劑：尼卡地平 (nicardipine)、維拉帕米 (verapamil)。
- 抗真菌劑：克霉唑 (clotrimazole)、氟康唑 (fluconazole)、伊曲康唑 (itraconazole)。
- 大環內酯類抗生素：克拉黴素 (clarithromycin)、紅黴素 (erythromycin)、氣管黴素 (troleandomycin)。
- 胃腸蠕動促進劑：西沙必利 (cisapride)、胃復安 (metoclopramide)。
- 其他藥物：溴隱亭 (bromocriptine)、西咪替丁 (cimetidine)、達那唑 (danazol)、HIV 蛋白酶抑制劑 (例如，利托那韋 (ritonavir)、茚地那韋 (indinavir))。

可能降低 sirolimus 濃度的藥物包括：

- 抗痙攣藥：卡馬西平 (carbamazepine)、苯巴比妥 (phenobarbital)、苯妥英鈉 (phenobarbital)。
- 抗生素：利福布汀 (rifabutin)、利福噴丁 (rifapentine)。
- 這些清單並非包含全部藥物。
- 植入 HT Supreme™ 支架且同時併用透過 CYP3A4 代謝的藥物或其他物質時，應格外小心。

6.4.6 葡萄柚汁

葡萄柚汁會減少 CYP3A4 介導的 sirolimus 代謝。

6.4.7 萘藥製劑

聖約翰草 (St. John's Wort) (Hypericum perforatum) 會誘導 CYP3A4 和 P-糖蛋白。由於 sirolimus 是細胞色素 CYP3A4 和 P-糖蛋白的受質，植入 HT Supreme™ 支架的病患使用 St. John's Wort 可能導致 sirolimus 濃度降低。

6.4.8 疫苗接種

免疫抑制劑可能會影響對疫苗的反應。因此，植入 HT Supreme™ 支架後的一段時間內，接種的疫苗效果可能會較差。應避免接種活疫苗；活疫苗可能包括但不限於麻疹、腮腺炎、德國麻疹、口服脊髓灰質炎、卡介苗、黃熱病、水痘和 Ty21a 傷寒疫苗。

6.4.9 藥物實驗室測試的相互作用

常用的臨床實驗室測試尚未進行關於 sirolimus 相互作用的。

6.5 致癌性、遺傳毒性和生殖毒性

所有 HT Supreme™ 支架的組件先前已用在其他冠狀動脈藥物釋放支架上。用作支架平台的鈷鉻合金通常適用多數冠狀動脈支架。HT Supreme™ 支架的 sirolimus 含量與先市售的 Cypher® sirolimus 釋放支架相似。底層塗覆聚甲基丙烯酸丁酯 (PBMA) 聚合物與 Cypher® 以及 Xience®、Promus™ 和 Endeavor Resolute® 藥物釋放支架使用的聚合物相同。Synergy® 支架也使用表面塗覆可生物降解的聚乳酸-乙醯酸 (PLGA) 聚合物。

因此，先前針對這些支架進行的測試也適用於 HT Supreme™ 支架。HT Supreme™ 支架已使用三種不同的測定系統進行遺傳毒性評估：Ames 細菌反向突變測定、體外小鼠淋巴瘤測定和體內小鼠微核測定。這些測定的結果顯示，HT Supreme™ 支架本質上不具有誘導基因突變性或致死性。

已評估 HT Supreme™ 支架的 sirolimus 成分，觀察更高劑量的免疫抑制劑是否具有潛在的致癌性和生殖毒性。這些資料為 Rapamune® 產品測試的一部分，可從測試中取得這些結果。對雌性小鼠以及雄性和雌性大鼠進行致癌性研究。與對照組相比，為期 86 週的雌性小鼠研究發現（劑量為 0、12.5、25 和 50/6 毫克/公斤/天（因免疫抑制劑引起的繼發性感染，第 31 週的劑量從 50 降至 6 毫克/公斤/天）），所有劑量下惡性淋巴瘤發生率都有統計顯著增加（約為最大建議人類劑量 [MRHD] 的 86 至 357 倍）。為期 104 週的大鼠研究顯示（劑量分別為 0、0.05、0.1 和 0.2 毫克/公斤/天），0.1 和 0.2 毫克/公斤/天增加了睪丸腺瘤的發生率（約為 MRHD 的 1.4 至 2.9 倍）。

施予 0.5 毫克/公斤的 sirolimus 劑量（約為 MRHD 的 7 倍）對雌性的不良生育力並無影響。與對照組相比，2 毫克/公斤 sirolimus 劑量（約為 MRHD 的 28 倍）的生育率並無顯著差異。施予劑量 0.65 毫克/公斤（約為 MRHD 的 9 倍）及以上的大鼠研究，和劑量 0.1 毫克/公斤（約為 MRHD 的 1.4 倍）及以上的大鼠研究顯示，其卵巢重量和/或組織學病變部位（例如腎小管萎縮和腎小管巨細胞）減少。以 6 毫克/公斤的劑量（約為 MRHD 的 85 倍）施予 sirolimus 13 週後，雄性大鼠的精子數量減少，但這種情況在停藥 3 個月後有所改善。

根據這些資料，以及已經安全全身性施予更高劑量 sirolimus 作為免疫抑制劑的事實，HT Supreme™ 支架的總劑量不會造成長期的不良影響（包括致癌性）。根據公開的文獻，底部和表面塗層聚合物均未顯示任何遺傳毒性、致癌性或生殖毒性。先前臨床證據顯示，用於其他藥物釋放支架的塗層不會產生長期的遺傳毒性。PBMA 聚合物為一種永久性塗層，而 PLGA 聚合物則會降解為乳酸和乙醇酸，這兩種天然存在的化合物很容易經由正常的代謝途徑代謝為二氧化碳和水。

6.6 懷孕

懷孕「分類 C」：目前尚未針對懷孕婦女使用 sirolimus 或 HT Supreme™ 支架進行充分和有良好對照的研究。使用兔子的研究顯示，母體毒性劑量為 0.05 毫克/公斤/天（約為塗覆 285 微克 sirolimus 支架（根據身體表面積進行調整）所提供劑量的 3 倍）時，sirolimus 對發育並無影響。應在植入 HT Supreme™ 支架前開始進行有效避孕，並在植入後持續執行一年。僅在潛在益處大於潛在風險的情況下，才能在懷孕期間植入 HT Supreme™ 支架。

6.7 哺乳

尚不清楚 sirolimus 是否會釋放至人類乳汁中。此外，尚未確定嬰兒的 sirolimus 藥代動力學和安全性。因此，應告知母親 sirolimus 對哺乳嬰兒的可能嚴重不良反應。植入 HT Supreme™ 支架前，應決定是否停止哺乳或進行替代的經皮冠狀動脈介入治療。

7. 臨床研究概述

目前有一項已完成的試驗和二項正在進行的隨機前瞻性試驗針對第二代 HT Supreme™ 支架進行測試。在歐洲進行的 PIONEER I 研究已完成受試者招募（170 名受試者），並有 3 年的追蹤資料可供存取。PIONEER II、PIONEER II-OCT 和 PIONEER III 研究正在全球範圍進行。

7.1 PIONEER I 研究

PIONEER I 研究是一項以歐洲為主，針對初發冠狀動脈病變病患的前瞻性、多中心、隨機分配、首次人類試驗，旨在比較 HT Supreme™ DES 系統的生物可降解聚合物 sirolimus 釋放支架與 Resolute Integrity zotarolimus 持久性聚合物支架的安全性和有效性。荷蘭、比利時、西班牙和葡萄牙的 14 個心臟病介入治療中心正在以單盲、1:1 隨機分配方式進行 PIONEER I 臨床試驗。支架植入後 1、9、24 和 36 個月會進行臨床追蹤。在基礎期（術前和術後）以及 9 個月的追蹤訪視期間，針對所有受試者進行血管造影 (QCA) 評估。受試者（“n” = 170；已證明患有穩定或不穩定性心絞痛或無症狀性心臟病的病患）已招募，在每位受試者的兩種不同中心外膜血管中最多有兩個自然初發冠狀動脈病變部位。本研究的主要指標為使用離線 QCA 評估支架植入後 9 個月的支架內晚期管腔損失 (LLL)。

根據主要指標和 3 年追蹤，本研究已經完成。

7.2 PIONEER II 研究

PIONEER II 研究是一項正在中國進行的前瞻性、多中心臨床試驗，旨在評估 HT Supreme™ DES 生物可降解聚合物 sirolimus 釋放支架對冠心病初發病患的療效和安全性。本研究有 2 組：第一組為 HT Supreme™ DES 與第一代 BuMA 對照組進行比較的隨機對照試驗。主要指標為 9 個月內 QCA 造成的晚期管腔損失。第二組旨在產生客

觀性能標準 (OPC)，其主要指標為 1 年後是否產生目標病變部位失敗。所有納入的受試者將進行長達 5 年的臨床追蹤。目前 PIONEER II 研究已於 2018 年完成了 RCT 和 OPC 組的病患招募，正在進行為期 9 個月的 QCA 血管造影追蹤和 1 年追蹤。目前沒有可用的資料。

7.3 PIONEER II OCT 研究

PIONEER II OCT 是一項前瞻性、多中心、隨機研究，針對患有高出血風險 CAD 的病患，在植入支架後 1-2 個月內，使用光學同斷層掃描術 (OCT) 成像比較 HT Supreme 支架和 Xience 支架對新內膜形成的影響。

本研究旨在提供與塗覆耐用聚合物的 Xience 系列支架相比的 HT Supreme 支架的 OCT 成像資料，以根據 OCT 成像技術提供 HT Supreme 支架早期癒合能力的證據。主要指標為 1 個月或 2 個月的支撐覆蓋率。

在中國 8 個地區進行的 PIONEER II OCT 研究總共納入 82 名病患。共有 75 名病患接受了 OCT 追蹤測試：第 1 組為期 1 個月的 OCT 分析，將 16 名病患（包括 18 處病變部位）隨機分配至 HT Supreme 支架治療組，將 15 名病患（包括 17 處病變部位）隨機分配至 Xience 支架治療組。第 2 組為期 2 個月的 OCT 分析，將 21 名病患（包括 21 處病變部位）隨機分配至 HT Supreme 支架治療組，將 23 名病患（包括 28 處病變部位）隨機分配至 Xience 支架治療組。

為期 1 個月的 OCT（第 1 組）的追蹤結果顯示，HT Supreme 組的支撐覆蓋率顯著高於 Xience 組（83.8% 對 73.0%，優越性 P 值 = 0.037），且與 Xience 組相比，HT Supreme 組的平均新內膜面積更大（0.63 平方毫米對 0.36 平方毫米，P 值 = 0.008）。

為期 2 個月的 OCT（第 2 組）的追蹤結果顯示，HT Supreme 組的支撐覆蓋率高於 Xience 組（80.3% 對 73.3%，非劣性 P 值 = 0.006），且與 Xience 組相比，HT Supreme 組的平均新內膜面積更大（0.63 平方毫米對 0.49 平方毫米，P 值 = 0.16）。

7.4 PIONEER III 研究

PIONEER III 是一項在美國、加拿大、日本和歐洲進行的前瞻性、多中心臨床試驗。PIONEER III 研究的目的是評估 HT Supreme 支架與 Xience/Promus 系列支架相比，對初發冠狀動脈病變部位病患的療效和安全性。主要分析將為非劣性測試，將 HT Supreme DES 與塗覆耐用聚合物的 Everolimus 釋放支架（DP EES）進行比較，評估 12 個月目標病變部位失敗的主要安全性和有效性指標，本研究總共納入 1632 名病患（2:1 隨機分配至 HT Supreme 或對照組），將在全球多達 100 個試驗單位招募受試者。

目前 PIONEER III 研究已於 2019 年完成了病患招募，正在進行為期 1 年追蹤。

本研究仍處於招募階段。目前沒有可用的資料。

8. 可能存在的不良事件 / 併發症

與使用冠狀動脈支架植入器材、血管內超音波裝置 (IVUS) 或經皮冠狀動脈介入治療 (PCI) 有關的可能不良事件或併發症包括但不限於（按英文字母順序列出）：

- 過敏反應（對顯影劑、抗血小板治療、支架系統材料、藥物或聚合物塗層過敏）；
- 心律失常；
- 動脈瘤；
- 冠狀動脈痙攣；
- 死亡；
- 剝離；
- 未能輸送支架；
- 需要輸血的出血；
- 低血壓/高血壓；
- 支架貼壁不良；
- 血管插入部位感染和疼痛。
- 支架栓塞。

發生上述併發症可能需要進行重複心導管手術和/或經皮冠狀動脈介入治療，發生心肌梗塞、需要進行緊急繞道手術或導致死亡。以下其他副作用 / 併發症（按英文字母順序列出）可能與施用 sirolimus 有關，包括但不限於：

- 肝功能檢查結果異常；
- 貧血；
- 腹瀉；

- 高膽固醇血症；
- 過敏反應，包括過敏/類過敏反應；
- 高三酸甘油酯血症；
- 感染；
- 白血球減少症；
- 腎衰竭；
- 假性動脈瘤；
- 血小板減少症。

HT Supreme™ 支架聚合物引起的副作用 / 併發症與其他支架塗層引起的副作用 / 併發症無差異，可能包括但不限於以下各項（按英文字母順序列出）：

- 過敏反應
- 支架植入部位的局部發炎
- 植入支架的動脈再狹窄

現在可能還存在其他不可預見的不良事件或併發症。

9. 個別化治療

另請參閱第 5 節（注意事項）。使用 HT Supreme™ 支架系統前應仔細考慮對每位病患的風險和益處。評估的病患選擇因素包括長時間接受抗凝治療的風險判斷。對於那些出血風險較高的病患（例如罹患近期活動性胃炎或消化性潰瘍疾病的病患），通常應避免植入支架。抗血小板藥物應與 HT Supreme™ 支架併用。醫師應遵守第 5.2 節（術前和術後的抗血小板治療）中所述的現行 ACC/AHA/SCAI 指南。應考慮個別病患的具體需求，以確定適用於病患的具體抗血小板 / 抗凝療程。

每個 HT Supreme™ 支架的尺寸都必須正確，適合病患的特定冠狀動脈解剖結構。醫師應負責正確確定器材的尺寸（直徑和長度）。

使用 HT Supreme™ 支架系統前應仔細考慮先前述對每位病患的風險和益處。應評估會增加 PCI 初期不良結果風險，或增加繞道手術緊急轉診風險的共病。

10. 病患諮詢和病患須知

醫師建議病患使用本產品時應考慮以下事項：

- 討論支架放置的相關風險。
- 討論 sirolimus 釋放支架的相關風險。
- 討論提早停用抗血小板治療的風險。
- 針對較高風險的病患子組別，討論使用藥物釋放支架造成晚期支架血栓形成的風險。
- 討論特定病患的風險/益處問題。
- 討論術後立即以及長期下來，對改變目前生活方式的影響。

本產品提供以下病患資料：

- 病患須知指南，其中包括有關冠狀動脈疾病、植入手術和 HT Supreme™ 支架系統的資訊（提供給醫師）
- 包含病患資訊和支架植入物資訊的支架植入物卡（隨附於包裝中）

11. 供應方式

- 無菌：本器材已透過電子光束輻射滅菌。無熱原。僅供一次性使用。請勿重複滅菌如包裝已打開或損壞，請勿使用。
- 內容：一(1)個 HT Supreme™ 支架系統和一(1)張支架植入物卡。
- 儲存：請保存在原始容器中，並置於乾燥、避光、陰涼的環境。請保存於 10°C 至 30°C 的環境中。
- 處置：使用後，應按照醫院、主管部門和/或當地政府要求的標準政策和程序處置本產品及其包裝。

12. 操作人員說明

根據製造商的說明準備引導導管和引導導線。HT Supreme™ 支架系統與 0.36 毫米 (0.014 吋) 引導導線相容。有關特定引導導管的相容性，請參閱產品標籤或第 12.2 節（必備材料）。

12.1 使用前的檢查

- 開啟前請仔細檢查無菌包裝，並檢查無菌屏障是否損壞。若無菌包裝的完整性已受損，請勿使用。
- 撕開鋁箔袋並取出內部包裝袋。備註：鋁箔袋的外表面並非無菌。僅鋁箔袋的內容物可視為無菌。
- 使用 HT Supreme™ 支架系統前，請小心地從包裝中取出系統，並檢查其是否彎曲、扭結和是否有其他損壞。確認支架未超出不

透射線的氣球標記。若發現任何缺陷，請勿使用。但是，請勿用手指操作、接觸或處理支架，否則可能導致塗層損壞、污染或支架從輸送氣球上脫落。

備註：使用 HT Supreme™ 支架系統期間的任何時候，若不銹鋼近端軸已彎曲或扭結，請勿繼續使用導管。

12.2 必備材料

- 最小內徑為 1.42 毫米 (5 F/0.056 吋) 的引導導管
- 10-20 毫升的注射器
- 肝素化生理食鹽水
- 最大外徑為 0.36 毫米 (0.014 吋) 的引導導線
- 具有適當最小內徑 (0.096 吋 [2.44 毫米]) 的旋轉止血閥
- 以肝素化生理食鹽水 (HepNS) 1:1 稀釋的顯影劑
- 充氣裝置
- 扭力裝置
- 三通閥
- 植入前的擴張導管
- 導引導線
- 適當的動脈鞘
- 適當的抗凝和抗血小板藥物

12.3 事前準備

12.3.1 拆除包裝

備註：鋁箔袋的外表面並非無菌。僅鋁箔袋的內容物可視為無菌。

1. 小心地將輸送系統從其保護管中取出，以準備輸送系統。拆卸過程中請勿彎曲或扭結海波管。

2. 抓住緊靠著支架的導管（近端氣球結合處），取下產品心軸和支架的保護套，另一隻手抓住支架保護裝置，並朝遠端輕輕取下。若移除產品心軸和支架護套時感覺到異常阻力，請勿使用该產品，請進行更換。對於未使用的器材，請遵守產品退貨程序。

12.3.2 沖洗引導導管腔

用 HepNS 沖洗引導導管腔，直到體液流出引導導線出口槽為止。

備註：沖洗引導導管腔時請避免操作支架，因為這可能會破壞放置在氣球上的支架。

12.3.3 準備支架輸送系統

1. 用稀釋的顯影劑填充充氣裝置/注射器。
2. 將充氣裝置/注射器連接至三通閥上；並將其連接至產品的充氣口。連接充氣裝置/注射器時，請勿彎曲產品的海波管。
3. 尖端向下傾斜，並垂直放置輸送系統。
4. 開啟輸送系統的旋塞閥，向反方向拉動 30 秒鐘，接著往中間方向釋放以填充顯影劑。
5. 關閉輸送系統的三通閥；排除所有充氣裝置/注射器的空氣。
6. 重複步驟 3 至 5，直到排出所有空氣為止。若氣泡仍存在，請勿使用本產品。
7. 若使用注射器，則將準備好的充氣裝置連接至三通閥上。
8. 開啟輸送系統的三通閥。
9. 保持在中央位置

備註：將輸送系統引入血管時，請勿在輸送系統上產生負壓。這可能會導致支架從氣球上脫落。

備註：若軸中看到空氣，請重複第 12.3.3 節（準備支架輸送系統）中的步驟 3 至 5，以防止支架擴張不均勻。

12.3.4 輸送程序

1. 按照標準做法準備血管通路部位。
2. 用適合治療血管/病變部位長度和直徑的 PTCA 導管預先擴張病變部位。限制 PTCA 氣球預先擴張的縱向長度，避免在 HT Supreme™ 支架邊界外造成血管損傷。

備註：標示的支架直徑是指擴張的支架內徑。

3. 連接至輸送系統的充氣裝置應保持中性壓力。盡可能開啟旋轉止血閥。
4. 將輸送系統重新裝到導引導線的近端部分，同時保持導引導線定位在目標病變部位；

5. 小心地將輸送系統推入引導導管中，並越過引導導線到目標病變部位。使用 Rapid Exchange (RX) 系統時，請確保將海波管保持筆直。將支架系統推進至冠狀動脈前，請確保引導導管的穩定性。

備註：若將支架從引導導管取出前感覺到異常阻力，請勿強行通過。有阻力可能表示存在問題，過度用力可能會導致支架損壞或移位。保持導線穿過病變部位位置，並將輸送系統和引導導管作為單個裝置移除。

6. 利用直接螢光檢視，透過引導導線將輸送系統推進至目標病變部位處。使用不透射線的氣球標記將支架定位在病變部位；進行血管造影以確認支架位置。若支架位置不佳，則應小心地重新放置或取出（請參閱第 5.13.3 節（取出支架系統））。氣球標記指示了支架導線和氣球直徑。若支架未正確放置在目標病變部位中，則不應進行支架擴張。

備註：植入支架後，若在進入病變部位或取出輸送系統期間的任何時候感覺到異常阻力，應將整個系統作為單個裝置取出。有關特定的輸送系統移除說明，請參見第 5.13.3 節（取出支架系統）。

7. 旋緊旋轉止血閥。現已準備好植入支架。

12.4 植入程序

注意事項：請參閱表 13.1 HT Supreme™ 支架順應性充氣壓力與支架內徑的相關性。

1. 在植入前，透過不透射線的氣球標記再次確認支架相對於目標病變部位的正确位置；
2. 以每 5 秒增加 2 大氣壓力的方式對輸送系統加壓，緩慢展開支架，直到支架完全擴張為止。可接受以初始植入壓力為目標，此初始支架擴張壓力可擴大支架內徑（約為參考血管直徑的 1.1 倍）。（請參閱表 13.1）。維持壓力 30 秒鐘。如有必要，可以對輸送系統重新加壓或進一步加壓，以確保將支架完全固定在動脈壁上。對於 2.25 毫米至 3.50 毫米直徑的產品，請勿超過 18 大氣壓力的標記額定爆破壓力 (RBP)；對於 4.0 毫米直徑的產品，請勿超過 16 大氣壓力。
3. 用 HT Supreme™ 支架完全覆蓋整個病變部位和氣球治療區域（包括剝離部位），以使支架充分覆蓋病變部位近端和遠端的健康組織。
4. 朝充氣裝置反方向拉 30 秒鐘使氣球放氣。嘗試移動輸送系統前，請先確認氣球已完全放氣。若取出支架輸送系統時感到異常阻力，請特別注意引導導管的位置。
5. 使用標準血管造影技術確認支架的位置和放置。為了獲得最佳的結果，應將支架覆蓋整個狹窄的動脈節段。與支架近端和遠端的冠狀動脈直徑相比，應使用支架擴張過程中的螢光檢視觀察來正確判斷最佳的支架擴張直徑。理想的支架擴張需要讓支架與動脈壁完全接觸。應以例行性血管造影或血管內超音波裝置 (IVUS) 驗證支架壁是否接觸動脈壁。
6. 若植入的支架尺寸相對於參考血管的直徑仍顯不足，則可使用更大的氣球進一步擴張支架。若最初的血管造影結果不理想，可使用低輪廓、高壓、非順應性的氣球擴張導管進一步擴張支架。如需要，應小心重疊支架段與脫垂的引導導線，以免破壞支架的幾何形狀。一個以上的支架不應過度擴張。
7. 若需要一個以上的 HT Supreme™ 支架以覆蓋病變部位和氣球治療區域，為避免間隙再狹窄的可能性，建議充分重疊支架。為確保支架間無間隙，在擴張前應將第二個 HT Supreme™ 支架的氣球標記帶放置在支架內部。
8. 重新確認支架位置和血管造影結果。重複充氣直至達到最佳的支架置放為止。

12.5 取出程序

1. 朝充氣裝置反方向拉 30 秒鐘使氣球放氣。嘗試移動輸送系統前，請先確認氣球已完全放氣。若取出支架輸送系統時感到異常阻力，請特別注意引導導管的位置。
 2. 完全開啟旋轉止血閥。
 3. 保持導引導線位置不變並在充氣裝置上保持負壓的同時，取出輸送系統；
- 備註：**植入支架後，若在進入病變部位或取出輸送系統期間的任何時候感覺到異常阻力，應將整個系統作為單個裝置取出。有關特定的輸送系統移除說明，請參見第 5.13.3 節（取出支架系統）。
4. 旋緊旋轉止血閥。
 5. 重複進行血管造影以評估支架的區域。若需要進行後擴張，請確保最終的支架直徑與參考血管直徑相符。確保支架未擴張充足。

12.6 支架段的植入後擴張

應盡一切努力確保支架擴張充足。若植入的支架尺寸相對於血管直徑仍然不足，或者無法與血管壁完全接觸，則可使用更大的氣球進一步擴張支架。可以使用低輪廓、高壓和非順應性氣球導管進一步擴張支架。如需要，應小心重新交叉支架段與脫垂的引導導線，以免造成支架移位。氣球應在支架內居中，且不應延伸至支架區域外。

注意事項：請勿擴張支架到超過以下最大支架內徑。

標稱支架直徑 (毫米)	最大支架內徑 (毫米)
2.25 至 3.00	3.34 毫米
3.25 至 4.00	4.14 毫米

13 體外合規資訊

表 13.1: HT Supreme™ 支架順應性充氣壓力與支架內徑的相關性

充氣壓力		支架內徑 (毫米)							
atm	kPa	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.75	4.00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59	
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71	
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80	
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90	
12	1216	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00	
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04	
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06	
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10	
16**	1621	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14	
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91		
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98		

備註：本資訊是在 37° C 的環境下進行體外測試，並未考慮病變部位的阻力。至少 99.9% 的氣球 (95% 信賴區間) 在此壓力下或在低於此壓力時不會爆破。建議使用壓力監測裝置以防止過度加壓。標稱擴張的尺寸應透過 X 光攝影確認。

* 標稱壓力 10 大氣壓力 (1013 kPa)

** 額定爆破壓力：最大直徑為 3.50 毫米的支架適用 18 大氣壓力 (1824 kPa)，4.00 毫米的支架適用 16 大氣壓力 (1621 kPa)。請勿超過。

14. 重複使用注意事項聲明

如果無菌屏障已損壞，請勿使用。僅供病患一次性使用。請勿重複使用、再加工或重複減菌。

15. 使用期限

產品保存期限為自滅菌之日起 12 個月。

16. 保固和限制

Sino Medical Sciences Technology Inc. 致力於生產 HT Supreme™ 支架系統。Sino Medical Sciences Technology Inc. 保證所有產品不存在材料和生產缺陷。

17. 聲明

對於因產品重複使用、支架尺寸選擇不當、誤操作或人為因素（直接或間接）引起的任何其他錯誤而導致的任何事故與損害，Sino Medical Sciences Technology Inc. 不承擔任何責任。

Bahasa Indonesia

1. DESKRIPSI ALAT

HT Supreme™ Sistem Stent Koroner Berapis Obat (sistem stent HT Supreme™) merupakan produk kombinasi alat/obat yang terdiri dari stent koroner campuran kobalt kromium (CoCr) yang dilapisi obat yang dikembangkan dengan balon dan sistem pengimrian. Stent dilapisi dengan lapisan polimer dasar yang tidak akan terkilis dan lapisan polimer atas biodegradable bersalut obat. Lapisan polimer biodegradable bersalut obat terdiri dari campuran sirolimus dan polimer biodegradable. Stent dikirim menggunakan sistem pengimrian balon rapid exchange yang dapat dikembangkan. Karakteristik utama sistem stent HT Supreme™ disajikan di Tabel 1.1.

Tabel 1.1: Deskripsi Komponen Produk Sistem Stent HT Supreme™

Parameter	Karakteristik
Karakteristik Stent	
Panjang Stent yang Tersedia (mm)	10, 15, 20, 25, 30, 35
Diameter Stent yang Tersedia (mm)	2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 4,00
Bahan Stent	Campuran kobalt kromium (CoCr) L-605 tingkat medis
Lapisan Polimer Dasar	Lapisan poly n-butyl methacrylate (PBMA) yang tidak akan teroksidasi secara kovalen pada permukaan stent.
Komponen Obat	Lapisan konformal polimer biodegradable mengandung sirolimus 1,2 µg/mm ² dengan kandungan obat nominal maksimum 285 µg pada stent besar 4,00 x 35 mm).
Karakteristik Sistem Pengiriman	
Panjang Kerja (cm)	145
Desain	<ul style="list-style-type: none"> Port akses tunggal ke lumen infasi. Takik keluar kawat pemandu terletak 23,5 cm dari ujung. Dirancang untuk kawat pemandu ≤ 0,014" (0,36 mm). Dua penanda shaft sistem pengiriman proksimal (87 cm dan 97 cm proksimal ke ujung distal) mengindikasikan posisi relatif sistem pengiriman ke ujung kateter pemandu arteri brakial dan femoral.
Komponen Balon	Balon semi-compliant dengan dua penanda radiopak berlokasi di shaft kateter untuk menunjukkan pemosisian balon dan panjang stent yang dikembangkan.
Tekanan Infasi Balon	<ul style="list-style-type: none"> Tekanan infasi nominal: 10 atm (1013 kPa) untuk semua ukuran Rated Burst Pressure (RBP): 18 atm (1824 kPa) untuk diameter 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, dan 3,50 dan 16 atm (1621 kPa) untuk diameter 4,00
Diameter Dalam Kateter Pemandu	5 F, ≥ 0,056" I.D. (1,42 mm)
Diameter Luar Shaft Kateter (nominal)	<ul style="list-style-type: none"> Proksimal: 2,0 F (0,68 mm) Distal: 2,9 F (0,95 mm)
Crossing Profile Sistem	<ul style="list-style-type: none"> Distal: 3,6 F (≤ 1,20 mm) untuk diameter 2,25, 2,50, 2,75, 3,00 3,9 F (≤ 1,30 mm) untuk diameter 3,25, 3,50, 4,00 Proksimal: 2,9 F (≤ 0,95 mm) untuk semua ukuran

1.1 Deskripsi Komponen Alat

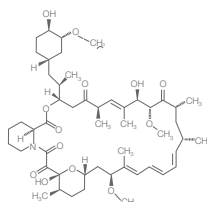
Stent HT Supreme™ terbuat dari campuran kobalt kromium (CoCr) L605 dan tersedia dalam beberapa kombinasi diameter dan panjang seperti yang dideskripsikan di Tabel 1.1. Stent dilapisi dengan lapisan tipis polimer yang tidak akan teroksidasi, poly n-butyl methacrylate (PBMA), yang diikat secara kovalen pada permukaan stent. Lapisan atas terdiri dari sirolimus yang ditambahkan pada poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) yang bersifat biodegradable. Stent HT Supreme™ dihantarkan menggunakan sistem pengiriman balon rapid exchange yang dapat dikembangkan dengan panjang kerja 145 cm, kompatibel dengan kawat pemandu ≤ 0,014" dan diameter dalam kateter pemandu ≥ 5 F (0,056"). Penanda radiopak yang terletak di shaft kateter menunjukkan panjang kerja balon.

1.2 Deskripsi Komponen Obat dan Polimer

Stent HT Supreme™ dilapisi dengan obat, sirolimus (bahan aktif), dicampur di dalam polimer biodegradable (bahan tidak aktif). Lapisan polimer dasar (bahan tidak aktif) dirancang untuk melindungi adhesi obat/lapisan atas polimer biodegradable pada stent.

1.2.1 Sirolimus (Bahan Aktif)

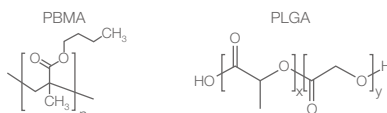
Bahan farmasi aktif dalam stent HT Supreme™ adalah sirolimus, juga dikenal sebagai Rapamycin. Sirolimus merupakan laktone makrosiklik yang dihasilkan oleh *Streptomyces hygroscopicus*. Nama kimia sirolimus adalah (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9, 27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido [2, 1-C] [1,4] Oxaazacycloheptanone-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H)-pentone. Rumus molekulnya adalah C₅₁H₇₉NO₁₃ dan berat molekulnya adalah 914,2 (g/mol). Struktur kimianya ditampilkan di Gambar 1.1.



Gambar 1.1 Struktur Kimia Sirolimus

1.2.2 Lapisan Polimer Dasar dan Polimer Biodegradable (Bahan Tidak Aktif)

Stent HT Supreme™ mengandung bahan tidak aktif termasuk poly butyl-methacrylate (PBMA) yang tidak akan teroksidasi, lapisan polimer dasar, dan biodegradable poly (DL-lactic-co-glycolide) (PLGA), lapisan matriks obat yang mengandung sirolimus. PBMA merupakan homopolimer electro yang ditanamkan ke permukaan stent. Kopolimer matriks obat PLGA dicampur dengan sirolimus dan diaplikasikan ke stent berlapis PBMA. PLGA adalah polimer poliester alifatik linear biodegradable. Struktur kimianya ditampilkan di Gambar 1.2.



Gambar 1.2: Struktur Kimia Lapisan Polimer

1.2.3 Matriks Produk dan Konten Sirolimus

Tabel 1.2 Matriks Produk dan Konten Sirolimus Sistem Stent HT Supreme™

Nomor Katalog	Komponen HT Supreme™			Kateter Pengiriman
	Diameter Stent yang Dikembangkan (mm)	Panjang Stent (mm)	Konten Sirolimus Nominal (µg)	
8.007.1805	2,25	10	59	2,25 × 10
8.007.1806	2,25	15	89	2,25 × 15
8.007.1807	2,25	20	120	2,25 × 20
8.007.1808	2,25	25	150	2,25 × 25
8.007.1809	2,25	30	180	2,25 × 30
8.007.1810	2,25	35	210	2,25 × 35
8.007.1811	2,50	10	59	2,50 × 10
8.007.1812	2,50	15	89	2,50 × 15
8.007.1813	2,50	20	120	2,50 × 20
8.007.1814	2,50	25	150	2,50 × 25
8.007.1815	2,50	30	180	2,50 × 30
8.007.1816	2,50	35	210	2,50 × 35
8.007.1817	2,75	10	59	2,75 × 10
8.007.1818	2,75	15	89	2,75 × 15
8.007.1819	2,75	20	120	2,75 × 20
8.007.1820	2,75	25	150	2,75 × 25
8.007.1821	2,75	30	180	2,75 × 30
8.007.1822	2,75	35	210	2,75 × 35
8.007.1823	3,00	10	59	3,00 × 10
8.007.1824	3,00	15	89	3,00 × 15
8.007.1825	3,00	20	120	3,00 × 20
8.007.1826	3,00	25	150	3,00 × 25
8.007.1827	3,00	30	180	3,00 × 30
8.007.1828	3,00	35	210	3,00 × 35
8.007.1829	3,25	10	80	3,25 × 10
8.007.1830	3,25	15	121	3,25 × 15
8.007.1831	3,25	20	162	3,25 × 20
8.007.1832	3,25	25	203	3,25 × 25
8.007.1833	3,25	30	244	3,25 × 30
8.007.1834	3,25	35	285	3,25 × 35
8.007.1835	3,50	10	80	3,50 × 10
8.007.1836	3,50	15	121	3,50 × 15

Nomor Katalog	Komponen HT Supreme™			Kateter Pengiriman
	Diameter Stent yang Dikembangkan (mm)	Panjang Stent (mm)	Konten Sirolimus Nominal (µg)	
8.007.1837	3,50	20	162	3,50 × 20
8.007.1838	3,50	25	203	3,50 × 25
8.007.1839	3,50	30	244	3,50 × 30
8.007.1840	3,50	35	285	3,50 × 35
8.007.1841	4,00	10	80	4,00 × 10
8.007.1842	4,00	15	121	4,00 × 15
8.007.1843	4,00	20	162	4,00 × 20
8.007.1844	4,00	25	203	4,00 × 25
8.007.1845	4,00	30	244	4,00 × 30
8.007.1846	4,00	35	285	4,00 × 35

2. TUJUAN PENGGUNAAN / INDIKASI PENGGUNAAN

HT Supreme™ Sistem Stent Koroner Berlapis Obat diindikasikan untuk meningkatkan diameter luminal koroner pada pasien dengan gejala penyakit jantung karena lesi arteri koroner de novo native (panjang ≤ 35 mm) dengan diameter pembuluh darah referensi 2,25 mm hingga 4,00 mm.

3. KONTRAINDIKASI

Sistem stent HT Supreme™ dikontraindikasikan untuk penggunaan berikut:

- Pasien dengan kontraindikasi terapi antiplatelet dan/atau terapi antikoagulan.
 - Pasien yang memiliki lesi yang mencegah infasi penuh balon angioplasti dan/atau penempatan stent atau sistem pengiriman stent yang tepat.
 - Pasien dengan hipersensitivitas atau kontraindikasi yang diketahui terhadap sirolimus atau senyawa yang terkait secara struktural, kobalt, kromium, nikel, tungsten, polimer akrilik, polimer PLGA, atau media kontras.
- ## 4. PERINGATAN
- Kemasan bagian dalam tidak boleh dibuka atau rusak sebelum digunakan untuk menjaga sterilitas. Penggunaan alat yang tidak steril menimbulkan potensi risiko infeksi pasien atau pengguna. Kontaminasi alat dapat menyebabkan cedera, penyakit, atau kematian pasien.
 - Pemilihan pasien secara bijaksana diperlukan karena penggunaan alat ini telah diasosiasikan dengan komplikasi tertentu, termasuk trombosis stent, komplikasi vaskular, dan/atau perdarahan. Lihat Bagian 8 (Potensi Kejadian Tidak Diinginkan/Komplikasi) untuk daftar yang lengkap.
 - Produk ini membutuhkan penggunaan terapi antikoagulan dan/atau antiplatelet. Produk ini tidak boleh digunakan pada pasien yang kemungkinan besar tidak sesuai dengan regimen antiplatelet yang disarankan. Lihat Bagian 5.2 (Regimen Antiplatelet Pra- dan Pasca-Prosedur) untuk informasi penting.

5. TINDAKAN PENCEGAHAN

5.1 Tindakan Pencegahan Umum

- Implantasi stent hanya boleh dilakukan oleh dokter yang telah mendapatkan pelatihan yang memadai.
- Implantasi stent hanya boleh dilakukan di rumah sakit tempat operasi coronary artery bypass graft darurat siap dilakukan jika terjadi potensi cedera atau komplikasi yang mengancam nyawa.
- Apabila ada lebih dari satu stent yang dipasang, bahan stent disarankan untuk memiliki komposisi yang serupa. Kontak antar stent dengan bahan berbeda dapat menyebabkan peningkatan potensi korosi dan/atau potensi interaksi obat jika digunakan dengan stent bersalut obat lainnya. Potensi interaksi obat antara stent HT Supreme™ dengan stent bersalut obat lainnya belum diidentifikasi dan harus dihindari.
- Penyumbatan stent atau stenosis yang terjadi setelahnya mungkin membutuhkan dilatasi berulang pada segmen arteri yang berisi stent. Hasil jangka panjang setelah dilatasi berulang pada stent yang terendotelialisasi saat ini tidak diketahui.
- Pertimbangan sebaiknya diberikan pada risiko dan manfaat penggunaan pada pasien dengan riwayat reaksi parah terhadap agen kontras.
- Jangan memaparkan sistem pengiriman pada pelarut organik

seperti alkohol atau detergen karena pelapis pembawa obat mungkin rentan terhadap kerusakan atau elusi obat prematur.

- Kehati-hatian diperlukan untuk mengendalikan ujung kateter pemandu saat pengiriman stent, penempatan, dan penarikan balon. Sebelum menarik sistem pengiriman stent, konfirmasi deflasi balon sepenuhnya secara visual dengan fluoroskopi untuk menghindari pergerakan kateter pemandu ke dalam pembuluh darah dan kerusakan arteri yang mengikuti.
- Stent trombotik merupakan hal yang jarang terjadi tetapi saat terjadi, trombotik stent sering kali dikaitkan dengan infark miokard (MI) atau kematian. Uji klinis stent bersalut obat yang dievaluasi hingga saat ini belum sepenuhnya menjelaskan kejadian trombotik stent sehubungan dengan risiko kematian jantung, MI, atau semua kematian.
- Alat ini dimaksudkan untuk digunakan dalam Indikasi Penggunaan yang ditentukan. Menggunakan alat ini untuk mengobati pasien dan/atau lesi di luar label indikasi dapat menyebabkan peningkatan risiko atas kejadian tidak diinginkan, termasuk trombotik stent, embolisasi stent, MI, atau kematian.
- Sirolimus dimetabolisme oleh keluarga enzim CYP 3A. Studi menunjukkan bahwa obat seperti siklosporin yang menghambat enzim CYP 3A dapat memperlambat pembersihan sirolimus. Penggunaan senyawa "limus lain (contohnya everolimus, tacrolimus, dll.) bersama dengan stent bersalut sirolimus dapat bersaing untuk mengikat enzim metabolik dan berpotensi untuk meningkatkan level sirolimus serta menurunkan tingkat pembersihan.
- Penggunaan obat lain yang bersaing untuk mengikat reseptor FKBP12 (contohnya everolimus, tacrolimus, dll.) berpotensi mengurangi efektivitas sirolimus.

5.2 Regimen Antiplatelet Pra- dan Pasca-Prosedur

Durasi optimal terapi antiplatelet, khususnya terapi inhibitor P2Y₁₂, tidak diketahui dan mungkin tidak mengeliminasi risiko trombotik meskipun terapi diteruskan. Menurut rekomendasi terbaru yang diberikan oleh 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD), pengobatan lanjutan dengan perpaduan aspirin (81 mg) dan inhibitor P2Y₁₂ setelah implantasi stent tampaknya mengurangi kejadian kardial yang tidak diinginkan. Berdasarkan bukti klinis termasuk uji klinis acak, tindakan pencegahan sekunder, dan pendapat konsensus ahli, pedoman tersebut menganjurkan agar pasien dengan penyakit jantung iskemik yang stabil menjalani aspirin dan P2Y₁₂ selama setidaknya 6 bulan tanpa ada kontraindikasi; penghentian setelah 3 bulan mungkin sesuai untuk pasien dengan risiko perdarahan tinggi. Pasien dengan sindrom koroner akut harus mendapatkan pengobatan ini selama setidaknya 12 bulan tanpa ada kontraindikasi; penghentian setelah 6 bulan mungkin sesuai untuk pasien dengan risiko perdarahan tinggi.

Pedoman 2016 ACC/AHA lengkap dapat ditemukan di: <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

Kepatuhan pasien terhadap rekomendasi antiplatelet pasca-prosedur sangat penting, karena penghentian sebelum waktunya dapat menyebabkan risiko trombotik, MI, atau kematian yang lebih tinggi. Saat merencanakan prosedur implantasi stent, prosedur operasi atau prosedur dental yang diantisipasi di masa mendatang yang membutuhkan penghentian dini terapi antiplatelet harus dipertimbangkan secara hati-hati, termasuk apakah implantasi stent dan terapi antiplatelet terkait yang dianjurkan adalah pilihan yang tepat. Sebaliknya, jika prosedur operasi atau prosedur dental yang membutuhkan penangguhan terapi antiplatelet dipertimbangkan setelah implantasi stent, risiko dan manfaat prosedur tersebut harus dibandingkan dengan kemungkinan risiko terkait penghentian dini terapi antiplatelet. Secara umum, disarankan untuk menunda operasi pilihan selama satu tahun atau, jika operasi tidak dapat ditunda, terapi antiplatelet harus dipertimbangkan selama periode perioperatif untuk pasien dengan risiko tinggi.

Apabila terjadi perdarahan aktif signifikan yang mengharuskan penghentian dini terapi antiplatelet, pasien harus dipantau secara cermat untuk kejadian kardial dan, setelah distabilkan, memulai kembali terapi antiplatelet sesegera mungkin sesuai dengan kebijaksanaan dokter yang merawat.

5.3 Penggunaan Beberapa Stent

Lesi harus diobati dengan tidak lebih dari 1 stent (kecuali stenting tambahan diperlukan untuk situasi penyelamatan). Apabila ada lebih dari satu stent yang dipasang, bahan stent disarankan untuk memiliki komposisi yang serupa. Kontak antar stent dengan bahan yang berbeda dapat menyebabkan peningkatan potensi korosi karena adanya logam berbeda dalam media konduksi. Potensi interaksi stent HT Supreme™ dengan stent bersalut atau stent berlapis obat lainnya belum dievaluasi dan harus dihindari sedapat

mungkin.

5.4 Intravascular Brachytherapy

Keamanan dan efektivitas penggunaan sistem stent HT Supreme™ untuk mengobati pasien dengan lesi target sebelumnya atau pasien dengan pengobatan brachytherapy untuk lesi yang sebelumnya dipasang stent belum dievaluasi. Sebaliknya, efek pengobatan brachytherapy pada keamanan dan efektivitas lesi yang sebelumnya diobati dengan sistem stent HT Supreme™ juga belum dievaluasi. Kedua pengobatan mungkin mengubah remodeling arteri; interaksi antara kedua pengobatan ini belum ditetapkan.

5.5 Penggunaan Bersama dengan Prosedur Lain

Keamanan dan efektivitas penggunaan alat aterektomi mekanis (seperti kateter aterektomi terarah dan kateter aterektomi rotasi), atau kateter angioplasti laser bersama dengan implantasi stent HT Supreme™ belum ditetapkan.

5.6 Penggunaan pada Populasi Khusus

5.6.1 Kehamilan

Kehamilan "Kategori C": Lihat Bagian 6.6 (Kehamilan) untuk informasi obat tambahan. Sistem stent HT Supreme™ belum dievaluasi pada wanita hamil. Efek pada janin yang sedang berkembang juga belum dievaluasi. Kontrasepsi yang efektif harus dimulai sebelum mengimplan stent HT Supreme™ dan dilanjutkan selama satu tahun setelah implantasi. Meskipun tidak ada kontraindikasi, risiko dan efek reproduksi saat ini tidak diketahui.

5.6.2 Laktasi

Lihat Bagian 6.7 (Laktasi) untuk informasi obat tambahan. Efek sistem stent HT Supreme™ pada laktasi belum dievaluasi. Keputusan harus dibuat tentang apakah akan berhenti menyusui atau mengimplan stent, dengan mempertimbangkan pentingnya stent bagi ibu.

5.6.3 Etnis

Studi klinis tentang sistem stent HT Supreme™ secara khusus tidak mengevaluasi potensi perbedaan dalam keamanan dan efektivitas yang disebabkan oleh etnis.

5.6.4 Penggunaan Pediatrik

Keamanan dan efektivitas stent HT Supreme™ pada pasien pediatrik belum ditetapkan.

5.6.5 Penggunaan Geriatri

Pada saat ini, data klinis tidak memadai untuk memberikan perbedaan dalam keamanan dan efektivitas stent HT Supreme™ di antara pasien berusia di bawah 65 tahun dan di atas 65 tahun.

5.7 Lesi/Karakteristik Pembuluh

Keamanan dan efektivitas sistem stent HT Supreme™ belum ditetapkan untuk pasien dengan karakteristik pembuluh atau target lesi atau kondisi berikut:

- Trombus pembuluh yang belum diatasi di lokasi lesi
- Diameter pembuluh referensi arteri koroner < 2,25 mm atau > 4,00 mm
- Panjang lesi lebih dari 35 mm
- Lesi terletak di vena saphenous graft, arteri koroner utama kiri yang tidak terlindungi, lesi ostial, oklusi total kronis, dan lesi yang terletak di bifurkasi
- Lesi yang sebelumnya dipasang stent
- Penyakit yang menyebar atau aliran buruk (TIMI < 1) distal ke lesi yang diidentifikasi
- Tortuositas berlebihan proksimal ke atau dalam lesi
- Infark miokard akut (AMI) baru-baru ini atau bukti adanya trombus di pembuluh target
- Kalsifikasi lesi sedang atau berat
- Penyakit multi-pembuluh
- Restenosis in-stent

5.8 Interaksi Obat

Lihat Bagian 6 (Informasi Obat) untuk informasi tambahan tentang interaksi obat sirolimus. Efek potensi interaksi obat pada keamanan dan efektivitas sistem stent HT Supreme™ belum dievaluasi. Efektivitas sirolimus didasarkan pada pengikatannya pada reseptor FKBP12 dan interaksi setelahnya dengan mechanistic Target of Rapamycin (mTOR). Penggunaan obat lain yang mengikat reseptor ini secara bersamaan berpotensi mengurangi efektivitas sirolimus. Beberapa obat diketahui memengaruhi metabolisme sirolimus, dan interaksi obat lainnya dapat disimpulkan dari efek metabolik

yang diketahui. Sirolimus dikenal sebagai substrat untuk sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) dan P-glikoprotein. Pertimbangan harus diberikan pada potensi efek interaksi obat saat memutuskan untuk mengimplan stent HT Supreme™ pada pasien yang mengonsumsi obat yang dapat berinteraksi dengan sirolimus dengan bersaing untuk metabolisme sirolimus atau pengikatan reseptor, atau saat memutuskan untuk memulai terapi dengan obat seperti itu pada pasien yang telah mengimplan stent HT Supreme™.

5.9 Potensi Supresi Imun

Sirolimus, bahan aktif stent HT Supreme™, merupakan agen immunosupresif. Potensi supresi sistem imun pada pasien yang diobati dengan sistem stent HT Supreme™ secara khusus belum dievaluasi. Supresi imun sistemik tidak mungkin terjadi dengan satu implantasi stent karena jumlah sirolimus pada satu stent sedikit. Namun, jika pasien diobati dengan beberapa sistem stent HT Supreme™, konsentrasi sistemik sirolimus mungkin dapat mendekati tingkat immunosupresi untuk sementara, khususnya pada pasien yang juga memiliki insufisiensi hati atau yang mengonsumsi obat yang menghambat CYP3A4 atau P-glikoprotein. Karena alasan ini, pertimbangan sebaiknya diberikan pada pasien yang mengonsumsi agen immunosupresif lain atau yang berisiko supresi imun.

5.10 Potensi Peningkatan Lipid

Penggunaan sirolimus oral pada pasien transplantasi ginjal dikaitkan dengan peningkatan kolesterol serum dan trigliserida serum yang dalam beberapa kasus membutuhkan pengobatan. Efek terlihat dengan terapi oral jangka panjang dosis rendah dan dosis tinggi dalam metode terkait dosis. Saat digunakan sesuai dengan indikasi penggunaan, konsentrasi sirolimus sistemik dari stent HT Supreme™ diperkirakan akan lebih rendah daripada konsentrasi yang biasanya diperoleh pada pasien transplantasi, tetapi besarnya dan durasi efek konsentrasi tersebut pada lipid tidak diketahui.

5.11 Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)

Dalam pengujian non-klinis, stent HT Supreme™ telah terbukti sebagai MR Conditional untuk satu stent dengan panjang hingga 35 mm atau panjang stent tumpang tindih hingga 67 mm. Pasien dengan alat ini dapat dipindai dengan aman pada sistem MRI yang memenuhi kondisi berikut:

- Medan magnet statis 1,5 T dan 3,0 T;
- Gradien bidang spasial maksimum 4.000 gauss/cm atau kurang;
- Tingkat penyerapan spesifik (SAR) rata-rata seluruh tubuh yang dilaporkan sistem MR maksimal ≤ 2 W/kg (Mode Pengoperasian Normal) untuk sistem MRI 1,5 T atau 3,0 T.

Di bawah kondisi pemindaian yang ditentukan di atas, hasil pengujian non-klinis (termasuk efek aliran darah) menunjukkan bahwa stent HT Supreme™ diperkirakan akan menghasilkan peningkatan suhu maksimal kurang dari 5,0°C setelah 15 menit pemindaian secara terus-menerus. Dalam pengujian non-klinis, artefak citra yang disebabkan oleh alat meluas sekitar 6 mm dari sistem stent HT Supreme™ saat dicitrakan dengan gradient echo pulse sequence dan sistem MRI 3,0 T.

5.12 Penanganan Stent

- Stent HT Supreme™ hanya untuk satu kali digunakan. Jangan mensterilkan ulang atau menggunakan ulang alat ini. Penggunaan ulang alat sekali pakai menimbulkan potensi risiko infeksi pada pasien atau pengguna. Kontaminasi alat dapat menyebabkan cedera, penyakit, atau kematian pasien. Pembersihan, desinfeksi, dan sterilisasi dapat membahayakan bahan penting dan karakteristik desain yang menyebabkan malafungsi pada alat. SINOMED tidak akan bertanggung jawab atas segala kerugian langsung, insidental, atau konsekuensial yang disebabkan oleh penggunaan kembali setelah sterilisasi ulang.
- Perhatikan tanggal "Gunakan sebelum" (kedaluwarsa) di label produk.
- Permukaan luar kantong foil TIDAK steril. Hanya konten di dalam kantong foil yang dianggap steril.
- Jangan melepas stent dari sistem pengiriman. Pelepasan dapat merusak stent, pelapis stent, dan/atau menyebabkan embolisasi stent. Komponen-komponen ini dimaksudkan untuk bekerja bersama sebagai satu sistem. Jangan menggunakan stent dengan sistem pengiriman yang berbeda.
- Jangan menggunakan sistem pengiriman bersama dengan stent lain.
- Perhatikan khusus harus diberikan dalam hal tidak memegang atau mengganggu stent pada balon khususnya saat sistem pengiriman dikeluarkan dari kemasan, ditempatkan pada kawat pemandu, dan didorong maju melalui adaptor katup hemostatik berputar dan hub kateter pemandu karena hal tersebut dapat merusak

stent, sistem polimer, dan/atau menyebabkan embolisasi stent.

- Jangan memanipulasi, menyentuh, atau memegang stent dengan jari Anda, yang dapat menyebabkan kerusakan lapisan, kontaminasi, atau terlepasnya stent dari balon pengirim.
- Hanya gunakan media pengembangan balon yang sesuai. Jangan gunakan udara atau media gas apa pun untuk mengembangkan balon karena ini dapat menyebabkan pengembangan yang tidak merata dan kesulitan dalam penempatan stent. Lihat Bagian 12.3.3 (Petunjuk Operator; Persiapan Sistem Pengiriman).

5.13 Penempatan Stent

5.13.1 Persiapan Sistem Pengiriman Stent

- Jangan menyiapkan atau mengembangkan sistem pengiriman sebelum penempatan stent selain sebagaimana diarahkan. Hal ini dapat menyebabkan terlepasnya stent dari balon. Gunakan teknik pelepasan balon yang dijelaskan di Bagian 12.3.3 (Petunjuk Operator; Persiapan Sistem pengiriman).
- Saat memasukkan sistem pengiriman ke dalam pembuluh, jangan memberikan tekanan negatif pada sistem pengiriman. Hal ini dapat menyebabkan terlepasnya stent dari balon.
- Gunakan kateter pemandu dengan ukuran lumen yang sesuai untuk mengakomodasi sistem pengiriman stent. Lihat Bagian 1.1 (Deskripsi Komponen Alat).

5.13.2 Implantasi Stent

- Pra-dilatasi pembuluh target dengan balon angioplasti dengan ukuran yang sesuai. Kegagalan melakukannya dapat meningkatkan kesulitan penempatan stent dan menyebabkan komplikasi prosedur.
- Jangan mengembangkan stent jika stent tidak ditempatkan secara tepat di pembuluh darah. Lihat Bagian 5.13.3 (Pelepasan Sistem Stent)
- Mengimplan stent dapat menyebabkan diseksi pembuluh dan penutupan akut yang membutuhkan intervensi tambahan (CABG, dilatasi lebih lanjut, penempatan atau stent tambahan, atau lainnya).
- Keamanan dan efektivitas mengobati lebih dari satu pembuluh per arteri koroner dengan stent HT Supreme™ belum ditetapkan. Jika hal ini dilakukan, dianjurkan agar stent ditempatkan di lesi distal terlebih dulu untuk meminimalkan risiko terlepasnya stent yang terjadi dengan melewati stent yang telah ditempatkan.
- Penempatan stent dapat membahayakan patensi cabang samping.
- Jangan melebihi Rated Burst Pressure (RBP) sebagaimana yang dinyatakan di label produk. Lihat Bagian 13 (Informasi Kesesuaian In Vitro) untuk informasi kesesuaian stent sebagai fungsi diameter. Penggunaan alat pemantau tekanan disarankan untuk mencegah tekanan berlebih. Menggunakan tekanan yang lebih tinggi daripada yang ditentukan di label produk dapat menyebabkan balon pecah dengan kemungkinan kerusakan arteri dan diseksi. Diameter dalam stent harus sekitar 1,1 kali diameter referensi pembuluh. Ukuran pengembangan stent harus dikonfirmasi dengan radiografi.
- Stent yang tidak dikembangkan dapat ditarik kembali ke kateter pemandu hanya satu kali. Stent yang tidak dikembangkan tidak boleh dimasukkan kembali ke dalam arteri setelah stent ditarik kembali ke kateter pemandu. Pergerakan masuk dan keluar melalui ujung distal kateter pemandu tidak boleh dilakukan karena stent bisa rusak saat menarik kembali stent yang tidak ditempatkan ke kateter pemandu.
- Jika terasa ada resistensi kapan pun saat penarikan sistem stent, sistem pengiriman stent dan kateter pemandu harus dilepas sebagai satu unit. Lihat Bagian 5.13.3 (Pelepasan Sistem Stent).
- Meskipun balon sistem pengiriman stent cukup kuat untuk mengembangkan stent tanpa pecah, robekan balon sirkumferensial distal ke stent dan sebelum pengembangan stent selesai dapat menyebabkan balon tertambat ke stent, yang membutuhkan operasi pengangkatan. Jika balon pecah, balon harus ditarik dan, jika dibutuhkan, pertukaran kateter dilatasi baru melalui kawat pemandu untuk menyelesaikan pengembangan stent.
- Pastikan area stent menutupi seluruh lokasi lesi/diseksi dan tidak ada celah di antara stent.

5.13.3 Pelepasan Sistem Stent

Jika terasa ada resistensi kapan pun saat akses lesi atau saat melepas sistem pengiriman pasca-implantasi stent, sistem pengiriman stent dan kateter pemandu harus dilepas sebagai satu unit dengan melakukan langkah-langkah berikut di bawah visualisasi fluoroskopik langsung:

- Konfirmasikan deflasi balon sepenuhnya. Waktu deflasi tidak lebih dari 20 detik untuk semua ukuran. Jika terasa ada resistensi yang tidak biasa saat penarikan sistem pengiriman, perhatikan secara khusus posisi kateter pemandu. Dalam beberapa kasus, kateter pemandu mungkin perlu sedikit ditarik kembali untuk mencegah pergerakan kateter pemandu yang tidak diinginkan, penilaian angiografi pohon koroner harus dilakukan untuk memastikan bahwa tidak ada kerusakan pada pembuluh darah koroner.
- JANGAN menarik kembali sistem pengiriman ke dalam kateter pemandu.
- Posisikan penanda balon proksimal secara distal ke ujung kateter pemandu.
- Dorong maju kawat pemandu ke dalam anastomi koroner sejauh mungkin secara distal dengan seaman mungkin.
- Kencangkan katup hemostatik berputar untuk mengamankan sistem pengiriman ke kateter pemandu, dan lepas kateter pemandu dan sistem pengiriman sebagai satu unit.

Kegagalan dalam mengikuti langkah-langkah ini dan/atau menerapkan kekuatan berlebih pada sistem pengiriman berpotensi menyebabkan kerusakan pada stent dan/atau komponen sistem pengiriman dan/atau pembuluh darah. Jika perlu mempertahankan posisi kawat pemandu untuk akses arteri/lesi selanjutnya, biarkan kawat pemandu tetap terpasang dan lepaskan semua komponen sistem lainnya. Metode pengambilan stent (yaitu kawat tambahan, snare, dan/atau forsep) dapat menyebabkan trauma tambahan pada pembuluh darah arteri dan/atau lokasi akses vaskular. Komplikasi dapat termasuk, namun tidak terbatas pada, perdarahan, hematoma, atau pseudoaneurisma.

5.13.4 Pasca-Prosedur

- Saat melewati stent yang baru dipasang dengan kateter intravascular ultrasound (IVUS), kabel pemandu koroner, kateter balon, atau sistem pengiriman, berhati-hatilah untuk menghindari mengganggu penempatan stent, aposisi, geometri stent, dan/atau pelapis stent.
- Terapi antiplatelet harus diberikan pasca-prosedur. Lihat Bagian 5.2 (Regimen Pra- dan Pasca-Prosedur Antiplatelet). Pasien berisiko yang membutuhkan penghentian dini terapi antiplatelet harus dipantau secara cermat untuk kejadian kardiak. Sesuai kebijaksanaan dokter yang merawat pasien, terapi antiplatelet harus dimulai kembali sesegera mungkin.
- Pasca-prosedur, pasien dapat menjalani MRI dengan aman di bawah ketentuan tertentu. Lihat Bagian 5.11 (Pencitraan Resonansi Magnetik (MRI)) jika MRI pasca-prosedur diperlukan.

6. INFORMASI OBAT

6.1 Mekanisme Aksi

Sirolimus merupakan obat anti-proliferasi yang mengikat protein pengikat FK506 12 (FKBP12). Kompleks dimerik rapamycin-FKBP12 menghambat mechanistic target of rapamycin (mTOR). mTOR merupakan salah satu protein pengatur utama yang mengarahkan metabolisme sel dan pertumbuhan sel, sebagian, dengan melakukan upregulation cyclin-dependent kinase inhibitor p27. Upregulation p27 menyebabkan penghambatan perkembangan siklus sel pada titik fase G1 ke fase S. Oleh karena itu, pada sebagian besar sel, konsentrasi terapeutik sirolimus akan menghentikan pembelahan sel pada tahap G1 akhir. Karena ini sebelum inisiasi mitosis, penghentian di G1 menyebabkan penghambatan pertumbuhan sel sitostatik, bukan sitotoksik. Properti anti-proliferasi sirolimus menjadikannya sebagai agen yang berguna untuk mengurangi risiko restenosis. Dalam kapasitas ini, itu mengganggu proliferasi fibroblast dan sel otot polos serta proliferasi sel inflamasi. Tiga jenis sel ini utamanya bertanggung jawab atas neointimal hiperplasia yang disebabkan oleh cedera vaskular karena implantasi stent.

6.2 Farmakokinetik

Farmakokinetik (PK) sirolimus saat diuji dari pasca-implantasi stent HT Supreme™ telah dievaluasi pada hewan. Hasil PK sirolimus darah lengkap yang ditemukan pada model hewan babi disajikan di Tabel 6. 1. BQL yang dimaksud di tabel adalah 'di bawah batas kuantifikasi.'

Tabel 6. 1 Hasil Farmakokinetik Darah Lengkap untuk HT Supreme™ (ng/ml)

0 menit	5 menit	15 menit	30 menit	60 menit	180 menit
BLQ	1,35 ± 0,27	1,49 ± 0,23	1,39 ± 0,22	1,36 ± 0,23	1,39 ± 0,20
1 Hari	3 Hari	7 Hari	14 Hari		
0,156 ± 0,087	0,038 ± 0,059	<0,1	0,036 ± 0,056		
28 Hari	60 Hari	90 Hari	120 Hari	150 Hari	
0,094 ± 0,076	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	

Catatan: Kadar obat dalam darah ditentukan dari "n" dari 6; BLQ < 0,1 ng/ml

Kadar obat yang ditemukan di dalam darah lengkap setelah implantasi stent menunjukkan peningkatan cepat pada 5 menit, dengan konsentrasi dipertahankan pada level yang sama selama setidaknya 180 menit (1,35-1,39 ng/mL). Ini diikuti dengan penurunan menjadi 0,156 ng/mL pada 1 hari dan di bawah tingkat deteksi (0,1 ng/mL) pada 60 hari. Secara keseluruhan, terdapat penurunan 90% dalam konsentrasi darah sirolimus pada 1 hari dibandingkan dengan tiga jam pertama pasca-implantasi stent. Selama studi PK ini, konsentrasi darah sirolimus maksimal yang diamati tidak pernah mencapai nilai terapeutik minimal 3,0 ng/mL yang diperlukan untuk pemberian sistemik yang efektif guna mencegah penolakan organ pada pasien. Hilangnya sirolimus dari sirkulasi setelah implantasi stent akan membatasi lebih lanjut paparan sistemik dan kejadian tidak diinginkan terkait pemberian sistemik jangka panjang pada tingkat terapeutik. Walaupun paparan sistemik pada sirolimus terbatas, pemberian sirolimus melalui arteri lokal secara konsisten dari stent telah ditunjukkan dalam studi praklinis.

6.3 Interaksi dengan Obat atau Zat Lain

Studi interaksi obat resmi dengan stent HT Supreme™ belum dilakukan karena paparan sistemik pada sirolimus yang terbatas setelah implantasi stent. Lihat Bagian 5.8 (Interaksi Obat) dan Bagian 6.2 (Farmakokinetik). Namun, pertimbangan sebaiknya diberikan pada potensi interaksi obat sistemik dan lokal di dalam dinding pembuluh saat memutuskan untuk memasang stent HT Supreme™ pada pasien yang mengonsumsi obat dengan interaksi yang diketahui dengan sirolimus. Jumlah obat yang beredar dalam aliran darah setelah implantasi stent HT Supreme™ secara signifikan lebih rendah daripada yang diperoleh dengan dosis oral. Sirolimus secara ekstensif dimetabolisme oleh cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) di dinding usus dan hati dan menjalani efflux dari enterosit usus halus oleh P-glikoprotein (P-gp). Oleh karena itu, absorpsi dan eliminasi sirolimus yang diserap secara sistemik setelahnya dapat dipengaruhi oleh obat yang memengaruhi protein ini. Inhibitor CYP3A4 dan P-gp dapat meningkatkan level sirolimus, sedangkan penginduksi CYP3A4 dan P-gp dapat menurunkan level sirolimus. Interaksi farmakokinetik antara sirolimus yang diberikan secara oral dan obat yang diberikan secara bersamaan dijelaskan di bawah. Studi interaksi obat belum dilakukan dengan obat selain yang dijelaskan di bawah.

6.4 Ketoconazole

Pemberian ketoconazole dosis ganda secara signifikan memengaruhi laju dan tingkat absorpsi dan paparan sirolimus setelah pemberian formulasi sirolimus oral, sebagaimana ditunjukkan dengan peningkatan sirolimus C_{max}, t_{max}, dan AUC 4,3 kali lipat, 38%, dan 10,9 kali lipat, secara berurutan. Namun, terminal t_{1/2} sirolimus tidak berubah. Sirolimus dosis tunggal tidak memengaruhi konsentrasi ketoconazole plasma 12 jam dalam kondisi stabil. Disarankan untuk tidak memengaruhi larutan oral dan tablet oral sirolimus dengan ketoconazole.

6.4.1 Rifampin

Pra-pengobatan untuk 14 sukarelawan sehat dengan rifampin dosis ganda, 600 mg setiap hari selama 14 hari, diikuti dengan sirolimus dosis tunggal 20-mg, sangat meningkatkan pembersihan dosis oral sirolimus sebesar 5,5 kali lipat (rentang = 2,8 hingga 10), yang menunjukkan penurunan rata-rata AUC dan C_{max} sebesar sekitar 82% dan 71%, secara berurutan. Pada pasien yang dianjurkan untuk mengonsumsi rifampin, agen terapeutik alternatif dengan lebih sedikit potensi induksi enzim harus dipertimbangkan.

6.4.2 Diltiazem

Pemberian oral 10 mg larutan oral sirolimus dan 120 mg diltiazem secara bersamaan kepada 18 sukarelawan dalam kondisi sehat secara signifikan memengaruhi bioavailabilitas sirolimus. Sirolimus C_{max}, t_{max}, dan AUC meningkat 1,4, 1,3, dan 1,6 kali, secara berurutan. Sirolimus tidak memengaruhi farmakokinetik diltiazem atau metabolites desacetyldiltiazem dan desmethylidiltiazemnya.

6.4.3 Siklosporin

Interaksi farmakokinetik dosis tunggal antara siklosporin dan sirolimus diteliti untuk dua formulasi oral sirolimus dalam studi menggunakan 24 sukarelawan sehat. Dibandingkan dengan hasil yang didapat saat sirolimus oral diberikan secara mandiri, pemberian oral 10 mg sirolimus 4 jam setelah 300 mg kapsul gelatin lunak siklosporin dosis tunggal meningkatkan AUC sirolimus rata-rata sebesar 33% menjadi 80% dan meningkatkan C_{max} sirolimus rata-rata sebesar 33% menjadi 58%, tergantung formulasi sirolimus. Waktu paruh sirolimus tidak terpengaruh secara signifikan. AUC rata-rata dan C_{max} rata-rata siklosporin tidak terpengaruh secara signifikan.

6.4.4 Obat yang dapat diberikan secara bersamaan tanpa penyesuaian dosis

Interaksi antar obat farmakokinetik yang signifikan secara klinis tidak diamati dalam studi obat yang tercantum di bawah sehubungan dengan sirolimus yang diberikan secara oral. Sirolimus dan obat-obat ini dapat diberikan secara bersamaan tanpa penyesuaian dosis.

- Asiklovir
- Digoxin
- Glyceride
- Nifedipine
- Norgestrel/ethinyl estradiol
- Prednisolone
- Sulfamethoxazole/trimethoprim

6.4.5 Interaksi obat lain

Obat yang dapat meningkatkan konsentrasi darah sirolimus termasuk:

- Penyekat kanal kalsium: nifedipine, verapamil.
- Agen antifungi: clotrimazole, fluconazole, itraconazole.
- Antibiotik makrolida: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin.
- Agen prokinetik gastrointestinal: cisapride, metoclopramide.
- Obat lain: bromocriptine, cimetidine, danazol, penghambat protease HIV (contohnya ritonavir, indinavir).
- Obat yang dapat menurunkan level sirolimus termasuk:
- Antikonvulsan: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- Antibiotik: rifabutin, rifampentine.

Daftar ini tidak mencakup semuanya.

Hapus berhati-hati saat obat atau zat lain yang dimetabolisme oleh CYP3A4 diberikan secara bersamaan dengan implantasi stent HT Supreme™.

6.4.6 Jus Jeruk Bali Merah

Jus jeruk bali merah menurunkan metabolisme sirolimus yang dimediasi CYP3A4.

6.4.7 Preparasi Herbal

St. John's Wort (Hypericum perforatum) menginduksi CYP3A4 dan P-glikoprotein. Karena sirolimus merupakan substrat untuk sitokrom CYP3A4 dan P-glikoprotein, terdapat potensi bahwa penggunaan St. John's Wort pada pasien yang menerima stent HT Supreme™ dapat menyebabkan penurunan level sirolimus.

6.4.8 Vaksinasi

Imunosupresan dapat memengaruhi respons terhadap vaksinasi. Oleh karena itu, selama beberapa waktu setelah menerima stent HT Supreme™, vaksinasi mungkin kurang efektif. Penggunaan vaksin hidup harus dihindari; vaksin hidup dapat termasuk, namun tidak terbatas pada, campak, gondong, rubella, polio oral, BCG, demam kuning, varisela, dan tifoid Ty21a.

6.4.9 Interaksi uji laboratorium obat

Tidak ada studi tentang interaksi sirolimus dalam uji laboratorium klinis yang umum dilakukan.

6.5 Karsinogenisitas, Genotoksitas, dan Toksisitas Reproduksi

Semua komponen stent HT Supreme™ sebelumnya telah digunakan pada stent koroner bersalut obat lainnya. Campuran kobalt kromium yang digunakan sebagai platform stent umumnya digunakan di sebagian besar stent arteri koroner. Stent HT Supreme™ memiliki sirolimus dalam jumlah yang sama dengan stent bersalut sirolimus Cypher® yang telah diperdagangkan sebelumnya. Polimer dengan lapisan dasar poly butyl methacrylate (PBMA) sama seperti yang digunakan pada stent bersalut obat Cypher® dan juga Xience®, Promus™, dan Endeavor Resolute®. Polimer dengan lapisan atas poly lactide-co-glycolic acid (PLGA) biodegradable juga digunakan di stent Synergy®.

Oleh karena itu, pengujian sebelumnya yang dilakukan pada stent-stent ini berlaku untuk stent HT Supreme™.

Stent HT Supreme™ telah dievaluasi untuk genotoksitas dalam tiga sistem assay yang berbeda: Uji kadar mutasi balik bakteri Ames, uji kadar limfoma tikus secara in vitro, dan uji kadar mikronukleus tikus secara in vivo. Hasil assay ini menunjukkan bahwa stent HT Supreme™ tidak bersifat mutagenik atau klastogenik.

Komponen sirolimus stent HT Supreme™ telah dievaluasi untuk potensi karsinogenik dan toksitas reproduksi terkait penggunaannya dalam dosis yang jauh lebih tinggi sebagai

imunosupresan. Data ini tersedia sebagai bagian dari pengujian produk Rapamune®. Studi karsinogenisitas dilakukan pada mencit betina serta tikus jantan dan betina. Dalam studi tikus betina 86 minggu dengan dosis 0, 12,5, 25, dan 50/6 mg/kg/hari (dosis diturunkan dari 50 menjadi 6 mg/kg/hari pada minggu ke-31 karena infeksi yang disebabkan oleh imunosupresan), terdapat peningkatan limfoma ganas yang signifikan secara statistik dengan semua dosis (sekitar 86 hingga 357 kali dosis maksimal yang direkomendasikan untuk manusia [MRHD]) dibandingkan dengan kontrol. Dalam studi tikus 104 minggu dengan dosis 0, 0,05, 0,1, dan 0,2 mg/kg/hari, terdapat peningkatan kejadian adenoma testis pada grup 0,1 dan 0,2 mg/kg/hari (sekitar 1,4 hingga 2,9 kali MRHD).

Tidak ada efek pada kesuburan tikus betina setelah pemberian sirolimus dengan dosis hingga 0,5 mg/kg (sekitar 7 kali MRHD). Pada tikus jantan, tidak ada perbedaan signifikan pada tingkat kesuburan dibandingkan dengan kontrol dengan dosis 2 mg/kg (sekitar 28 kali MRHD). Penurunan berat testis dan/atau lesi histologis (contohnya atrofi tubular dan sel raksasa tubular) diamati pada tikus setelah dosis 0,65 mg/kg (sekitar 9 kali MRHD) dan lebih tinggi dan dalam studi monyet dengan 0,1 mg/kg (sekitar 1,4 kali MRHD) dan lebih tinggi. Jumlah sperma berkurang pada tikus jantan setelah pemberian sirolimus selama 13 minggu dengan dosis 6 mg/kg (sekitar 85 kali MRHD), tetapi menunjukkan peningkatan 3 bulan setelah pemberian dosis dihentikan.

Berdasarkan data ini, fakta bahwa sirolimus dalam dosis jauh lebih tinggi telah diberikan dengan aman secara sistemik sebagai imunosupresan, total muatan obat stent HT Supreme™ diperkirakan tidak akan menghasilkan efek jangka panjang termasuk karsinogenisitas. Baik base coat atau top coat polymer tidak menunjukkan indikasi genotoksitas, karsinogenisitas, atau toksisitas reproduksi berdasarkan literatur yang telah diterbitkan. Riwayat sebelumnya tentang penggunaan klinis yang aman sebagai pelapis untuk stent bersalut obat lainnya menunjukkan bahwa polimer tidak akan berkontribusi pada efek genotoksik jangka panjang. PBMA polymer merupakan pelapis permanen dan PLGA polymer terdegradasi menjadi asam laktat dan asam glikolat, dua senyawa yang terbentuk secara alami yang siap dimetabolisme menjadi karbon dioksida dan air melalui jalur metabolisme normal.

6.6 Kehamilan

Kehamilan "Kategori C": Tidak ada studi yang memadai dan terkontrol dengan baik pada wanita hamil untuk sirolimus atau stent HT Supreme™. Dalam studi kelinci, tidak ada efek genotoksik jangka panjang. PBMA polymer merupakan pelapis permanen dan PLGA polymer terdegradasi menjadi asam laktat dan asam glikolat, dua senyawa yang terbentuk secara alami yang siap dimetabolisme menjadi karbon dioksida dan air melalui jalur metabolisme normal.

6.7 Laktasi

Tidak diketahui apakah sirolimus didistribusikan dalam ASI. Selain itu, profil farmakokinetik dan keamanan sirolimus belum ditentukan pada bayi. Maka dari itu, ibu harus diberi tahu tentang potensi reaksi serius yang tidak diinginkan terhadap sirolimus dalam menyusui bayi. Sebelum implantasi stent HT Supreme™, harus dibuat keputusan tentang apakah akan berhenti menyusui atau menjalani prosedur intervensi koroner perkutan alternatif.

7. GAMBARAN UMUM STUDI KLINIS

Saat ini, ada satu uji coba yang telah selesai dan tiga uji coba prospektif acak yang sedang berjalan menggunakan stent HT Supreme™ generasi kedua. Studi PIONEER I di Eropa terdaftar penuh (170 subjek) dan tersedia data tindak lanjut 3 tahun. Studi PIONEER II, PIONEER II-OCT, dan PIONEER III sedang dilakukan di seluruh dunia.

7.1 Studi PIONEER I

Studi PIONEER I merupakan pengujian First-in Man acak, multi-pusat, dan prospektif yang berbasis di Eropa untuk membandingkan keamanan dan efektivitas sistem stent bersalut sirolimus polimer biodegradable HT Supreme™ DES terhadap stent polimer tahan lama zotarolimus Resolute Integrity pada pasien dengan lesi arteri koroner de novo. Uji klinis PIONEER I, acak 1:1, dalam mode single blind, dilakukan di 14 pusat kardiologi intervensional di Belanda, Belgia, Spanyol, dan Portugal. Tindak lanjut klinis terjadi pada 1, 9, 24, dan 36 bulan pasca-implantasi stent. Penilaian angiografi (QCA) semua subjek dilakukan di awal (pra- dan pasca-prosedur) dan pada kunjungan tindak lanjut 9 bulan. Subjek ("n" = 170); dengan catatan angina stabil atau tidak stabil atau iskemia silent) terdaftar dengan maksimal dua lesi arteri koroner native de novo terletak di dua pembuluh epikardial yang berbeda. Primary endpoint studi ini adalah Late Lumen Loss (LLL) dalam Stent pada 9 bulan setelah implantasi stent sebagaimana dinilai oleh QCA off-line.

Studi ini saat ini dianggap telah selesai sehubungan dengan primary endpoint dan tindak lanjut 3 tahun.

7.2 Studi PIONEER II

Studi PIONEER II merupakan uji klinis multi-pusat dan Prospektif yang dilakukan di Cina untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan stent bersalut sirolimus polimer biodegradable HT Supreme™ DES pada pasien dengan lesi koroner de novo. Studi ini terdiri dari 2 bagian: Bagian pertama adalah uji terkontrol acak yang membandingkan HT Supreme™ DES dengan BuMA generasi pertama sebagai artikel kontrol.

Primary endpoint adalah late lumen loss 9 bulan yang didorong oleh QCA. Bagian kedua dirancang untuk menghasilkan Kriteria Kinerja Objektif (OPC) dengan titik akhir utama kegagalan lesi target pada 1 tahun. Semua subjek yang terdaftar akan mendapatkan tindak lanjut klinis hingga 5 tahun. Saat ini, studi PIONEER II telah menyelesaikan pendaftaran pasien pada bagian RCT dan OPC pada tahun 2018, tindak lanjut angiografi QCA 9 bulan dan tindak lanjut 1 tahun sedang dalam proses. Saat ini tidak ada data yang tersedia.

7.3 Studi PIONEER II OCT

PIONEER II OCT merupakan studi acak, multipusat, dan prospektif yang membandingkan stent HT Supreme dengan stent Xience pada tingkat pembentukan neointima pada 1 dan 2 bulan menggunakan pencitraan Tomografi Koherensi Optik (OCT) setelah implantasi stent pada pasien CAD dengan risiko perdarahan tinggi.

Studi ini bertujuan untuk memberikan data pencitraan OCT stent HT Supreme dibandingkan dengan jajaran stent Xience yang dilapisi polimer tahan lama untuk memberikan bukti kemampuan penyembuhan dini stent HT Supreme berdasarkan teknik pencitraan OCT. Primary endpoint adalah tingkat cakupan strut pada 1 atau 2 bulan.

Total 82 pasien terdaftar dalam studi PIONEER II OCT di 8 lokasi di Cina. Total 75 pasien tersedia untuk tindak lanjut OCT: 16 pasien (termasuk 18 lesi) diacak untuk pengobatan dengan stent HT Supreme dan 15 pasien (termasuk 17 lesi) diacak untuk pengobatan dengan stent Xience dalam kelompok 1 dengan analisis OCT 1 bulan; 21 pasien (termasuk 21 lesi) diacak untuk pengobatan dengan stent HT Supreme dan 23 pasien (termasuk 28 lesi) diacak untuk pengobatan dengan stent Xience dalam kelompok 2 dengan analisis OCT 2 bulan.

Hasil tindak lanjut OCT (Kohort 1) satu bulan menunjukkan bahwa persentase cakupan strut secara signifikan lebih tinggi pada HT Supreme daripada kelompok Xience (83,8% vs. 73,0%, $P_{\text{superiority}} = 0,037$), sedangkan area neointimal rata-rata lebih besar di kelompok HT Supreme dibandingkan dengan kelompok Xience (0,63 mm² vs. 0,36 mm², $P=0,008$).

Hasil tindak lanjut OCT (Kohort 2) dua bulan menunjukkan bahwa persentase jangkauan dukungan lebih tinggi dengan stent HT Supreme daripada kelompok Xience (80,3% vs. 73,3%, $P_{\text{noninferiority}}=0,006$), sedangkan area neointimal rata-rata lebih besar di kelompok HT Supreme dibandingkan dengan kelompok Xience (0,63 mm² vs. 0,49 mm², $P=0,16$).

7.4 Studi PIONEER III

PIONEER III merupakan uji klinis multi-pusat prospektif yang dilakukan di Amerika Serikat, Kanada, Jepang, dan Eropa. Studi PIONEER III mengevaluasi efektivitas dan keamanan stent HT Supreme pada pasien dengan lesi koroner de novo dibandingkan dengan jajaran stent Xience/Promus. Analisis utama akan berupa uji non-inferioritas yang membandingkan HT Supreme DES dengan Stent Bersalut Everolimus Berlapis Polimer Tahan Lama (DP EES) untuk primary endpoint keamanan dan efektivitas pada target lesi failure pada 12 bulan Total 1632 pasien (gacakan 2:1 HT Supreme vs. grup kontrol) akan diaftarkan di hingga 100 lokasi di seluruh dunia.

Saat ini, studi PIONEER III telah menyelesaikan pendaftaran pasien tahun 2019, dan tindak lanjut 1 tahun sedang dalam proses.

Studi ini masih dalam tahap pendaftaran. Pada saat ini tidak ada data yang tersedia.

8. POTENSI KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN/KOMPLIKASI

Potensi kejadian tidak diinginkan atau komplikasi (tercantum sesuai urutan abjad) yang dapat dihubungkan dengan penggunaan alat stent koroner, IVUS (intravascular ultrasound), atau PCI (percutaneous coronary intervention) termasuk, namun tidak terbatas pada:

- Reaksi alergi (terhadap kontras, terapi antiplatelet, bahan sistem stent, obat, atau pelapis polimer);
- Aritmia;
- Aneurisma;

- Kejang arteri koroner;
- Kematian;
- Diseksi;
- Kegagalan pengiriman stent;
- Perdarahan yang membutuhkan transfusi;
- Hipotensi/hipertensi;
- Aposisi stent yang buruk;
- Infeksi dan rasa sakit pada lokasi akses vaskular;
- Embolisasi stent.

Terjadinya komplikasi yang tercantum di atas dapat menyebabkan perlunya kateterisasi berulang dan/atau intervensi koroner perkutan, infrak miokard, operasi bypass darurat, atau kematian. Efek samping/komplikasi tambahan berikut (sesuai urutan abjad) dapat dihubungkan dengan, namun tidak terbatas pada, penggunaan sirolimus:

- Uji fungsi hati abnormal;
- Anemia;
- Diare;
- Hiperkolesterolemia;
- Hipersensitivitas, termasuk jenis reaksi anafilaksis / anafilaktoid;
- Hipertriglisideremia;
- Infeksi;
- Leukopenia;
- Gagal ginjal;
- Pseudoaneurisma;
- Trombositopenia.

Efek samping/komplikasi polimer stent HT Supreme™ tidak berbeda dari pelapis stent lainnya dan dapat termasuk, namun tidak terbatas pada, hal berikut (sesuai urutan abjad):

- Reaksi alergi
- Inflamasi fokal di tempat implantasi stent
- Restenosis arteri yang dipasangi stent

Mungkin ada kejadian yang tidak diinginkan atau komplikasi lain yang pada saat ini tidak diprediksi.

9. INDIVIDUALISASI PENGobatan

Lihat juga Bagian 5 (Tindakan Pencegahan). Risiko dan manfaat harus dipertimbangkan secara hati-hati untuk setiap pasien sebelum menggunakan sistem stent HT Supreme™. Di antara faktor pemilihan pasien yang akan dinilai termasuk penilaian terkait risiko antikoagulan berkepanjangan. Stenting harus dihindari secara umum pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan (contohnya pasien dengan gastritis yang baru-baru ini aktif atau penyakit tukak peptik). Obat antiplatelet harus digunakan dalam kombinasi dengan stent HT Supreme™. Dokter harus mematuhi Pedoman ACC/AHA/SCAI seperti yang dijelaskan di Bagian 5.2 (Regimen Antiplatelet Pra- dan Pasca-Prosedur). Kebutuhan spesifik pasien individu harus dipertimbangkan untuk menentukan regimen antiplatelet/ antikoagulan yang akan digunakan pada pasien dalam praktik umum.

Setiap stent HT Supreme™ harus memiliki ukuran yang tepat agar sesuai dengan anatomi koroner khusus pasien. Ukuran alat yang tepat (diameter dan panjang) merupakan tanggung jawab dokter.

Risiko dan manfaat yang dijelaskan sebelumnya harus dipertimbangkan secara hati-hati untuk setiap pasien sebelum menggunakan sistem stent HT Supreme™. Komorbiditas yang meningkatkan risiko hasil awal yang buruk pada PCI atau meningkatkan risiko rujukan darurat untuk operasi bypass harus ditinjau.

10. KONSELING PASIEN DAN INFORMASI PASIEN

Dokter harus mempertimbangkan hal berikut dalam memberi konseling ke pasien tentang produk ini:

- Diskusikan risiko yang berkaitan dengan penempatan stent.
- Diskusikan risiko yang berkaitan dengan stent bersalut sirolimus.
- Diskusikan risiko penghentian dini terapi antiplatelet.
- Diskusikan risiko trombotik late stent dengan stent bersalut obat yang digunakan pada subkelompok pasien dengan risiko lebih tinggi.
- Diskusikan masalah risiko/manfaat untuk pasien tertentu ini.
- Diskusikan perubahan gaya hidup saat ini segera setelah prosedur dan dalam jangka panjang.

Materi pasien berikut tersedia untuk produk ini:

- Panduan Informasi Pasien, yang mencakup informasi tentang penyakit arteri koroner, prosedur implan, dan sistem stent HT Supreme™ (diberikan kepada dokter)
- Kartu Implan Stent yang berisi informasi pasien dan informasi implan stent (diberikan di dalam kemasan)

11. CARA PENYEDIAAN

- Steril: Alat ini disterilkan dengan iradiasi E-Beam. Non-pirogenik. Hanya dimaksudkan untuk satu kali penggunaan. Jangan mensterilkan ulang. Jangan digunakan jika kemasan terbuka atau rusak.
- Isi: Satu (1) sistem stent HT Supreme™ dan satu (1) Kartu Implan Stent.
- Penyimpanan: Simpan dalam wadah aslinya di tempat yang kering, gelap, dan sejuk. Simpan pada suhu antara 10°C dan 30°C.
- Pembuangan: Setelah digunakan, produk ini dan kemasannya harus dibuang sesuai dengan kebijakan dan prosedur standar yang diharuskan oleh rumah sakit, administrasi, dan/atau pemerintah setempat.

12. PETUNJUK OPERATOR

Siapkan kateter pemandu dan kawat pemandu sesuai dengan petunjuk pabrik. Sistem stent HT Supreme™ kompatibel dengan kawat pemandu 0,36 mm (0,014 inci). Lihat label produk atau Bagian 12.2 (Alat yang Diperlukan) untuk kompatibilitas kateter pemandu tertentu.

12.1 Pemeriksaan Sebelum Penggunaan

- Periksa kemasan steril dengan cermat sebelum membuka dan periksa kerusakan pada pembatas steril. Jangan gunakan jika integritas kemasan steril telah rusak.
- Buka kantong foil dan keluarkan kantong bagian dalam. Catatan: Permukaan luar kantong foil TIDAK steril. Hanya konten kantong foil yang dianggap steril.
- Sebelum menggunakan sistem stent HT Supreme™, keluarkan sistem secara hati-hati dari kemasan dan periksa apakah ada bengkokan, tekukan, dan kerusakan lain. Verifikasikan bahwa stent tidak melebihi penanda balon radiopak. Jangan gunakan jika ada kecacatan. Jangan memanipulasi, menyentuh, atau memegang stent dengan jari Anda, yang dapat menyebabkan kerusakan lapisan, kontaminasi, atau terlepasnya stent dari balon pengiriman.

Catatan: Saat penggunaan sistem stent HT Supreme™, jika shaft proksimal stainless steel bengkok atau tertekuk, jangan lanjutkan penggunaan kateter.

12.2 Alat yang Dibutuhkan

- Kateter pemandu berdiameter dalam minimal 1,42 mm (5 Fr/0,056 inci)
- Alat suntik 10 - 20 cc
- Heparinized normal saline
- Kawat pemandu berdiameter luar maksimal 0,36 mm (0,014 inci)
- Katup hemostatik berputar dengan diameter dalam minimal yang sesuai (0,096 inci [2,44 mm])
- Media kontras yang diencerkan 1:1 dengan heparinized normal saline (HepNS)
- Alat inflasi
- Alat torsi
- Katup tiga arah
- Kateter dilatasi pra-penempatan
- Pengantar kawat pemandu
- Lapisan pembungkus arteri yang tepat
- Obat antikoagulan dan antiplatelet yang tepat

12.3 Persiapan

12.3.1 Pelepasan Kemasan

Catatan: Permukaan luar kantong foil TIDAK steril. Hanya konten kantong foil yang dianggap steril.

1. Keluarkan sistem pengiriman dengan hati-hati dari pipa pelindungnya untuk persiapan sistem pengiriman. Jangan membengkokkan atau menekuk hypotube saat dikeluarkan.
2. Keluarkan mandrel produk dan lapisan pembungkus pelindung stent dengan memegang kateter di bagian proksimal pada stent (di lokasi ikatan balon proksimal), dan dengan tangan lainnya, pegang pelindung stent dan lepas secara distal. Jika terasa ada resistensi yang tidak biasa saat pelepasan mandrel produk dan lapisan

pembungkus stent, jangan gunakan produk ini dan ganti dengan produk lain. Ikuti prosedur pengembalian produk untuk alat yang tidak digunakan.

12.3.2 Pembilasan Lumen Kawat Pemandu

Bilas lumen kawat pemandu dengan HepNS hingga cairan keluar dari takik luar kawat pemandu.

Catatan: Hindari manipulasi stent saat membilas lumen kawat pemandu, karena ini dapat mengganggu penempatan stent pada balon.

12.3.3 Persiapan Sistem Pengiriman

1. Siapkan alat inflasi/alat suntik dengan media kontras yang diencerkan.
2. Pasang alat inflasi/alat suntik ke katup; pasang ke port inflasi produk. Jangan menekuk hypotube produk saat menghubungkan ke alat inflasi/alat suntik.
3. Dengan ujung mengarah ke bawah, posisikan sistem pengiriman secara vertikal.
4. Buka katup ke sistem pengiriman, tarik negatif selama 30 detik, lepas ke netral untuk pengisian kontras.
5. Tutup katup ke sistem pengiriman; bersihkan udara dari alat inflasi/alat suntik.
6. Ulangi langkah 3 sampai 5 hingga semua udara dikeluarkan. Jika gelembung tetap ada, jangan gunakan produk.
7. Jika alat suntik digunakan, pasang alat inflasi yang sudah disiapkan ke katup.
8. Buka katup ke sistem pengiriman.
9. Biarkan netral

Catatan: Saat memasukkan sistem pengiriman ke dalam pembuluh, jangan memberikan tekanan negatif pada sistem pengiriman. Hal ini dapat menyebabkan terlepasnya stent dari balon.

Catatan: Jika ada udara di shaft, ulangi Bagian 12.3.3 (Persiapan Sistem Pengiriman), langkah 3 sampai 5 untuk mencegah pengembangan stent yang tidak merata.

12.3.4 Prosedur Pengiriman

1. Siapkan lokasi akses vaskular sesuai dengan praktik standar.
2. Pra-dilatasi lesi dengan kateter PTCA dengan panjang dan diameter yang tepat untuk pembuluh/lesi yang akan diobati. Batasi panjang longitudinal pra-dilatasi oleh balon PTCA untuk menghindari menciptakan area cedera pembuluh darah di luar batas stent HT Supreme™.
- Catatan:** Label diameter stent mengacu pada diameter dalam stent yang dikembangkan.
3. Pertahankan tekanan netral pada alat inflasi yang terpasang ke sistem pengiriman. Buka katup hemostatik berputar secepat mungkin.
4. Backload sistem pengiriman ke bagian proksimal kawat pemandu selagi mempertahankan posisi kawat pemandu di target lesi.
5. Dorong maju sistem pengiriman dengan hati-hati ke dalam kateter pemandu dan melalui kawat pemandu ke lesi target. Saat menggunakan sistem Rapid Exchange (RX), pastikan untuk menjaga hypotube tetap lurus. Pastikan stabilitas kateter pemandu sebelum mendorong maju sistem stent ke dalam arteri koroner.

Catatan: Jika terasa resistensi yang tidak biasa sebelum stent keluar dari kateter pemandu, jangan paksa lewat. Resistensi dapat mengindikasikan adanya masalah dan penggunaan kekuatan berlebih dapat menyebabkan kerusakan stent atau terlepasnya stent. Pertahankan penempatan kawat pemandu di lesi dan lepas sistem pengiriman dan kateter pemandu sebagai satu unit.

6. Dorong maju sistem pengiriman melalui kawat pemandu ke lesi target di bawah visualisasi fluoroskopi langsung. Gunakan penanda balon radiopak untuk menempatkan stent di lesi. Lakukan angiografi untuk mengonfirmasi posisi stent. Jika posisi stent tidak optimal, stent harus ditempatkan ulang atau dilepaskan dengan hati-hati (lihat Bagian 5.13.3 (Pelepasan Sistem Stent)). Penanda balon mengindikasikan baik tepi stent dan diameter balon. Pengembangan stent tidak boleh dilakukan jika stent tidak ditempatkan dengan benar di lesi target.

Catatan: Jika terasa ada resistensi pada saat akses lesi atau pelepasan sistem pengiriman pasca-implantasi stent, lepas keseluruhan sistem sebagai satu unit. Lihat Bagian 5.13.3 (Pelepasan Sistem Stent) untuk petunjuk pelepasan sistem pengiriman spesifik.

7. Kencangkan katup hemostatik berputar. Stent sekarang siap untuk ditempatkan.

12.4 Prosedur Penempatan

PERINGATAN: Lihat Tabel 13.1 Kesesuaian Tekanan Inflasi Stent vs. Diameter Dalam Stent HT Supreme™.

1. Sebelum penempatan, konfirmasi kembali posisi stent yang benar dibandingkan dengan lesi target menggunakan penanda balon radiopak.
2. Tempatkan stent secara perlahan dengan memberi tekanan pada sistem pengiriman dalam peningkatan 2 atm, setiap 5 detik, hingga stent dikembangkan sepenuhnya. Praktik yang diterima umumnya menargetkan tekanan penempatan awal yang akan mencapai rasio diameter dalam stent sekitar 1,1 kali diameter pembuluh referensi. (Lihat Tabel 13.1). Pertahankan tekanan selama 30 detik. Jika diperlukan, sistem pengiriman dapat diberi tekanan kembali atau diberi tekanan lebih lanjut untuk memastikan aposisi stent yang sepenuhnya tetap ke dinding arteri. Jangan melebihi label rated burst pressure (RBP) 18 atm untuk diameter 2,25 mm hingga 3,50 mm dan 16 atm untuk diameter 4,0 mm.
3. Tutupi sepenuhnya area lesi dan area yang diobati dengan balon (termasuk diseksi) dengan Stent HT Supreme™, yang memungkinkan cakupan stent yang memadai ke jaringan yang sehat proksimal dan distal pada lesi.
4. Kempiskan balon dengan menarik negatif pada alat inflasi selama 30 detik. Konfirmasikan bahwa balon sudah sepenuhnya dikempiskan sebelum mencoba memindahkan sistem pengiriman. Jika terasa ada resistensi yang tidak biasa saat penarikan sistem pengiriman stent, perhatikan secara khusus posisi kateter pemandu.
5. Konfirmasikan posisi dan penempatan stent menggunakan teknik angiografi standar. Untuk hasil optimal, seluruh segmen arteri yang mengalami stenosis harus ditutup oleh stent. Visualisasi fluoroskopi saat pengembangan stent harus digunakan untuk menilai dengan baik diameter stent yang dikembangkan optimal dibandingkan dengan diameter arteri koroner proksimal dan distal. Pengembangan optimal mengharuskan stent sepenuhnya bersentuhan dengan dinding arteri. Kontak dinding stent harus diverifikasi melalui angiografi rutin atau intravascular ultrasound (IVUS).
6. Jika ukuran stent yang ditempatkan masih tidak cukup sehubungan dengan diameter pembuluh referensi, balon yang lebih besar dapat digunakan untuk mengembangkan stent lebih lanjut. Jika tampilan angiografi awal kurang optimal, stent dapat dikembangkan lebih lanjut menggunakan kateter dilatasi balon profil rendah, tekanan tinggi, non-compliant. Jika ini diperlukan, segmen yang dipasang stent harus dilewati lagi secara hati-hati dengan kawat pemandu prolaps untuk menghindari gangguan pada geometri stent. Stent yang ditempatkan harus dikembangkan dengan cukup.
7. Jika diperlukan lebih dari satu stent HT Supreme™ untuk menutup area lesi dan area yang diobati dengan balon, disarankan agar stent bertumpang tindih secara cukup untuk menghindari potensi restenosis jarak. Untuk memastikan bahwa tidak ada jarak antara stent, pita penanda balon stent HT Supreme™ kedua harus ditempatkan di dalam stent yang telah ditempatkan sebelum pengembangan.
8. Konfirmasikan kembali posisi stent dan hasil angiografi. Ulangi inflasi hingga pemasangan stent optimal dicapai.

12.5 Prosedur Pelepasan

1. Kempiskan balon dengan menarik tekanan negatif pada alat inflasi selama 30 detik. Konfirmasikan bahwa balon sudah sepenuhnya dikempiskan sebelum mencoba memindahkan sistem pengiriman. Jika terasa ada resistensi yang tidak biasa saat penarikan sistem pengiriman stent, perhatikan secara khusus posisi kateter pemandu.
 2. Buka katup hemostatik berputar sepenuhnya.
 3. Selagi mempertahankan posisi kawat pemandu dan tekanan negatif pada alat inflasi, tarik sistem pengiriman.
- Catatan:** Jika terasa ada resistensi pada saat akses lesi atau pelepasan sistem pengiriman pasca-implantasi stent, keseluruhan sistem harus dilepaskan sebagai satu unit. Lihat Bagian 5.13.3 (Pelepasan Sistem Stent) untuk petunjuk pelepasan sistem pengiriman spesifik.
4. Kencangkan katup hemostatik berputar.
 5. Ulangi angiografi untuk menilai area yang dipasang stent. Jika pasca-dilatasi diperlukan, pastikan bahwa diameter stent akhir sesuai dengan diameter pembuluh referensi. Pastikan stent dikembangkan dengan cukup.

12.6 Dilatasi Pasca-Penempatan Segmen Stent

Segala upaya harus dilakukan untuk memastikan bahwa stent

dikembangkan dengan cukup. Jika ukuran stent yang telah ditempatkan masih tidak cukup sehubungan dengan diameter pembuluh, atau kontak penuh dengan dinding pembuluh belum tercapai, balon yang lebih besar dapat digunakan untuk mengembangkan stent lebih lanjut. Stent dapat dikembangkan lebih lanjut menggunakan kateter dilatasi balon profil rendah, tekanan tinggi, dan non-compliant. Jika ini diperlukan, segmen yang dipasang stent harus dilewati lagi secara hati-hati dengan kawat pemandu prolaps untuk menghindari terlepasnya stent. Balon harus diposisikan di bagian tengah dalam stent dan tidak boleh mengembang ke luar area yang dipasang stent.

PERINGATAN: Jangan mengembangkan stent lebih dari diameter dalam stent maksimum berikut.

Diameter Stent Nominal (mm)	Diameter Dalam Stent Maksimum (mm)
2,25 hingga 3,00	3,34 mm
3,25 hingga 4,00	4,14 mm

13. INFORMASI KESESUAIAN IN VITRO

Tabel 13.1: Kesesuaian Tekanan Inflasi Stent vs. Diameter Dalam Stent HT Supreme™

Tekanan Inflasi		Diameter Dalam Stent (mm)						
atm	kPa	2,25	2,50	2,75	3,00	3,25	3,50	4,00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90
12	1216	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10
16**	1621	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91	
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98	

Catatan: Informasi ini berdasarkan pengujian in vitro pada 37°C dan tidak mempertimbangkan resistensi lesi. Setidaknya 99,9 persen balon (dengan keyakinan 95 persen) tidak akan pecah pada atau di bawah tekanan ini. Penggunaan alat pemantau tekanan disarankan untuk mencegah tekanan berlebih. Ukuran pengembangan stent harus dikonfirmasi dengan radiografi.

*Tekanan Nominal: 10 atm (1013 kPa)

** Rated Burst Pressure: 18 atm (1824 kPa) untuk diameter stent hingga 3,50 mm, 16 atm (1621 kPa) untuk 4,00 mm. **JANGAN MELEBIHI.**

14. PERNYATAAN PENCEGAHAN PENGGUNAAN KEMBALI

Jangan digunakan jika pembatas steril rusak.

Hanya digunakan untuk satu pasien. Jangan menggunakan ulang, memproses ulang, atau mensterilkan ulang.

15. GUNAKAN SEBELUM

Periode penyimpanan produk ini valid selama 12 bulan sejak tanggal sterilisasi.

16. JAMINAN DAN BATASAN

Sino Medical Sciences Technology Inc. berkomitmen pada pembuatan sistem stent HT Supreme™. Sino Medical Sciences Technology Inc. menjamin bahwa semua produk bebas cacat dalam bahan dan pembuatan.

17. PERNYATAAN

Sino Medical Sciences Technology Inc. tidak akan bertanggung jawab atas insiden dan kerugian yang disebabkan oleh penggunaan ulang produk, pemilihan ukuran stent yang tidak benar, kesalahan operasi, atau kesalahan lain yang disebabkan oleh faktor manusia (secara langsung atau tidak langsung).



SINO MEDICAL SCIENCES TECHNOLOGY INC.

Add: 2nd Floor, TEDA Biopharm Res, Building B, #5 4th St, TEDA, Tianjin, China

Zip: 300457

Tel: +86 22 59885298

Fax: +86 22 62000060

Website: www.sinomed.com



SINOMED B.V.

Wilhelminakade 173, 3072 AP Rotterdam, the Netherlands

Tel: +31 103076295

Fax: +31 103076296

SINOMED
Innovation for health