

EluNIR™

Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System

[EN] Instructions for Use

[CS] NÁVOD K POUŽITÍ
[FR] INSTRUCTIONS D'UTILISATION
[DE] GEBRAUCHSANWEISUNG
[IT] ISTRUZIONI PER L'USO
[ES] INSTRUCCIONES DE USO
[PT] INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO
[RU] ИНСТРУКЦИЯ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ
[SK] NÁVOD NA POUŽITIE



TABLE OF CONTENTS

3	SYMBOLS USED IN LABELING	
1	PRODUCT DESCRIPTION	
	1.1 DEVICE COMPONENTS DESCRIPTION	
	1.2 DRUG COMPONENT DESCRIPTION	
2	INDICATIONS FOR USE	
3	CONTRAINDICATIONS	
4	WARNINGS	
5	PRECAUTIONS	
	5.1 GENERAL PRECAUTIONS	
	5.2 ANTIPLATELET REGIMEN	
	5.3 USE OF MULTIPLE STENTS	
	5.4 USE IN CONJUNCTION WITH OTHER PROCEDURES	
	5.5 BRACHYTHERAPY	
	5.6 USE IN SPECIAL POPULATIONS	
	5.7 LESION/VESSEL CHARACTERISTICS	
	5.8 DRUG INTERACTIONS	
	5.9 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) SAFETY INFORMATION	
	5.10 STENT HANDLING	
	5.11 STENT PLACEMENT	
	5.12 STENT SYSTEM REMOVAL	
	5.13 POST PROCEDURE	
6	DRUG INFORMATION	
	6.1 MECHANISM OF ACTION	
	6.2 DRUG INTERACTIONS	
	6.3 MUTAGENESIS, CARCINOGENICITY, AND REPRODUCTIVE TOXICITY	
7	POTENTIAL ADVERSE EVENTS/COMPLICATIONS	
8	INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT	
	8.1 PATIENT COUNSELING AND PATIENT INFORMATION	
	8.2 CLINICAL BENEFITS	
9	HOW SUPPLIED	
10	OPERATOR'S MANUAL	
	10.1 INSPECTION PRIOR TO USE	
	10.2 MATERIALS REQUIRED	
	10.3 INCIDENTS REPORT	
	10.4 PREPARATION	
	10.5 DELIVERY PROCEDURE	
	10.6 DEPLOYMENT PROCEDURE	
	10.7 REMOVAL PROCEDURE	
	10.8 POST-DEPLOYMENT DILATATION OF STENT SEGMENTS	
11	REUSE PRECAUTION STATEMENT	
12	DISCLAIMER OF WARRANTY AND LIMITATION OF REMEDY	

EXPLANATION OF SYMBOLS ON LABELS AND PACKAGING

	Manufacturer		Min. Guiding Catheter ID
	Date of Manufacture		Diameter
	Authorized Representative in the European Community		Balloon Pressure
	Consult Instructions for Use		Nominal Pressure
	Do Not Use if Package is Damaged		Rated Burst Pressure
	Keep Dry		Do Not Exceed Rated Burst Pressure
	Keep Away from Sunlight		Catalogue Number
	Sterilized Using Ethylene Oxide		Lot Number
	Do Not Reuse		Medical Device
	Use By		Unique Device Identifier
	MR Conditional		25°C / 77°F with transient excursions allowed up to 40°C / 104°F
	Do Not Resterilize		Single sterile barrier system with two protective packaging outside
	Contains a medicinal substance		Single sterile barrier system with protective packaging outside
	Not Made with Natural Rubber Latex		Single sterile barrier system
	Nonpyrogenic		

INSTRUCTIONS FOR USE

EluNIR™ Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System

EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (EluNIR) is provided sterile for single use only.

1 PRODUCT DESCRIPTION

The Medinol EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System (EluNIR™) is a single use device/drug combination product composed of the following device components: the coronary stent and its delivery system, and a drug component (a formulation of ridaforolimus in a polymer coating blend). The EluNIR Stent System characteristics are described in Table 1.

TABLE 1 - EluNIR RIDAFOROLIMUS ELUTING CORONARY STENT SYSTEM PRODUCT DESCRIPTION

AVAILABLE STENT LENGTHS (mm)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
AVAILABLE STENT DIAMETERS (mm)	2.25*, 2.5*, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0	
STENT MATERIAL	A medical grade L-605 Cobalt Chromium (CoCr), annealed, ASTM F90	
DRUG COMPONENT	A coating of polymers loaded with ridaforolimus in a formulation applied to the entire surface of the stent at a dose of approximately 1.1 µg/mm ²	
DELIVERY SYSTEM WORKING LENGTH	140 cm	
DELIVERY SYSTEM DESIGN	Single access port to inflation lumen; guidewire exit notch (RX-Port) is located 30 cm from distal tip; designed for guidewires < 0.014" (0.36 mm)	
STENT DELIVERY SYSTEM	Expandable balloon with two radiopaque markers to indicate balloon positioning and expanded stent length	
BALLOON INFLATION PRESSURE	Nominal pressure: For diameter 2.25 mm: 8 atm (811 kPa) For diameters 2.5-4.0mm: 10 atm (1013 kPa) Rated Burst Pressure (RBP), for all diameters: 18 atm (1824 kPa)	
MINIMUM GUIDING CATHETER INNER DIAMETER	>5F (0.056"/1.42 mm)	
CATHETER SHAFT OUTER DIAMETER	Proximal	2.1F (0.69 mm)
	Distal	2.7F (0.90 mm) for products of 8 mm - 28 mm length
		2.9F (0.97 mm) for products of 33 mm - 44 mm length

* The 2.25 & 2.5 mm diameter stents for the EluNIR™ stent system are available in lengths up to 33 mm long.

1.1 DEVICE COMPONENTS DESCRIPTION

The EluNIR™ stent system device consists of a ridaforolimus eluting coronary stent component premounted onto an RX delivery system. The stents are made from a cobalt-based alloy and are coated with a drug/polymer coating, which consists of a Poly n-Butyl Methacrylate (PBMA) polymer, a CarboSil® 20 55D polymer and the active pharmaceutical ingredient (API) ridaforolimus. The EluNIR stents have a drug density of 1.1µg/mm². The EluNIR™ delivery system provides a means of delivering the stent through the coronary vasculature and, once in the desired location, expands the stent through balloon inflation. The catheter has a hydrophilic coating on the outer surface of the distal shaft.

1.2 DRUG COMPONENT DESCRIPTION

The coating on the EluNIR™ stent consists of a polymer coating blend [Poly n-Butyl Methacrylate (PBMA) and CarboSil® 20 55D, (inactive ingredients)], and the active pharmaceutical ingredient (API) ridaforolimus.

2 INDICATIONS FOR USE

The EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System is indicated for improving coronary luminal diameter in patients with symptomatic heart disease due to de novo lesions of length ≤42 mm in native coronary arteries with reference diameters of 2.25 mm to 4.25 mm.

3 CONTRAINDICATIONS

Coronary artery stenting is generally contraindicated in the following patient types:

- Patients who cannot receive recommended antiplatelet and/or anticoagulation therapy
- Patients judged to have a lesion which prevents complete inflation of an angioplasty balloon or proper placement of the stent or delivery system.
- Patients with hypersensitivity or allergies to aspirin, heparin, clopidogrel, ticlopidine, drugs such as ridaforolimus or similar drugs, or any other analogue or derivative, polymers, cobalt, chromium, nickel, molybdenum, or contrast media.

4 WARNINGS

- Please ensure that the inner package has not been opened or damaged as this would indicate that the sterile barrier has been breached.
- The use of this device carries the associated risks of thrombosis, vascular complications and/or bleeding events.
- This product should not be used in patients who are not likely to comply with the recommended antiplatelet therapy.

5 PRECAUTIONS

5.1 GENERAL PRECAUTIONS

- Stent implantation should only be performed by physicians who have received appropriate training.
- Subsequent restenosis may require repeat dilatation of the arterial segment containing the stent. Long-term outcomes following repeat dilatation of the stent is presently not well characterized.
- Risks and benefits should be considered in patients with severe reaction to contrast agent.
- Patients with known hypersensitivity to the product components (stent substrate, polymer(s), drug substance) may suffer an allergic reaction to this implant.
- Do not expose or wipe the product with organic solvents such as alcohol.
- 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 low-frequency event that is frequently associated with myocardial infarction (MI) or death.
- When DES are used outside the specified Indications for Use, patient outcomes may differ from the results observed in the EluNIR clinical trials.
- Compared to use within the specified Indications for Use, the use of DES in patients and lesions outside of the labeled indications, including more tortuous anatomy, may have an increased risk of adverse events, including stent thrombosis, stent embolization, MI, or death.

5.2 ANTIPLATELET REGIMEN

Dual antiplatelet therapy (DAPT) using a combination treatment of aspirin with a P2Y12 platelet inhibitor after percutaneous coronary intervention (PCI), has been shown to reduce the risk of stent thrombosis and ischemic cardiac events, but increases the risk of bleeding complications.

A P2Y12 inhibitor (i.e., Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelol), must be prescribed post procedure to reduce the risk if thrombosis. Aspirin must be administered concomitantly with the P2Y12 inhibitor, and then continued indefinitely to further reduce the risk of thrombosis.

The optimal duration of DAPT (specifically a P2Y12 platelet inhibitor in addition to aspirin) following DES implantation is unknown, and DES thrombosis may still occur despite continued therapy. It is very important that the patient is compliant with the post-procedural antiplatelet recommendations.

It is strongly advised that the treating physician consider the European Society of Cardiology recommendations for antiplatelet therapy as well as the AHA/ACC/SCAI PCI recommendations for pre- and post-procedure to reduce the risk of thrombosis.

In selected patients at higher risk of bleeding, it may be reasonable to interrupt or discontinue P2Y12 inhibitor therapy after 3 months.

Decisions about duration of DAPT are best made on an individual basis and should integrate clinical judgment, assessment of the benefit/risk ratio, and patient wellbeing.

Premature discontinuation or interruption of prescribed antiplatelet medication could result in a higher risk of stent thrombosis, MI or death.

5.3 USE OF MULTIPLE STENTS

A patient's exposure to drug and polymers is proportional to the number and total length of implanted stents. In the EluNIR pivotal clinical trials, total stenting length per subject was limited up to 100 mm.

5.4 USE IN CONJUNCTION WITH OTHER PROCEDURES

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

5.5 BRACHYTHERAPY

EluNIR stent safety and effectiveness have not been evaluated in patients with prior target lesion or in-stent restenosis-related brachytherapy.

5.6 USE IN SPECIAL POPULATIONS

5.6.1 PREGNANCY

The EluNIR stent has not been tested in pregnant women or in men intending to father children. Effects on the developing fetus have not been studied. Effective contraception should be initiated before implanting an EluNIR stent and continued for one year after implantation. While there is no contraindication, the risks and reproductive effects are unknown at this time.

5.6.2 LACTATION

A decision should be made whether to discontinue nursing prior to stent implantation, considering the importance of the stent to the mother.

5.6.3 PEDIATRIC USE

The safety and effectiveness of the EluNIR stent in pediatric subjects have not been established. It is not recommended to use EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System in pediatric population.

5.6.4 GERIATRIC USE

The safety and efficacy of EluNIR stent in clinical studies has established that stent can be used in geriatric subject with no upper age limit.

5.7 LESION/VESSEL CHARACTERISTICS

The safety and effectiveness of the EluNIR stent have not been established for subject populations with the following clinical settings:

- Occlusive thrombus and/or a thrombus requiring thrombectomy in a target vessel
- Coronary artery reference vessel diameters <2.25 mm or >4.25 mm
- Unprotected left main lesions ≥30%, or planned unprotected left main intervention
- Ostial LAD or LCX lesions (stenting of any diseased segment within 5 mm of the unprotected left main coronary artery)
- Planned stenting of lesions in more than two (2) major coronary arteries (i.e., two of LAD, LCX, RCA) and their respective branches (the Ramus Intermedius is defined as a branch of the LCX)
- Planned stenting of more than two lesions per vessel (two lesions separated by less than 10 mm and which can be covered by a single stent are considered as one lesion)
- Bifurcation lesions with planned dual stent implantation
- Recent acute myocardial infarction (STEMI)
- Stenting of lesions due to DES restenosis

5.8 DRUG INTERACTIONS

See section 6.2 - *Drug Information, Drug Interactions*.

Several drugs are known to affect ridaforolimus metabolism, and other drug interactions may also occur. Ridaforolimus is known to be a substrate for both cytochrome P4503A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (PgP). Ridaforolimus absorption and subsequent elimination may be influenced by drugs that affect these pathways. Formal drug interaction studies have not been performed with the EluNIR stent (see section 6.2 - *Drug Information, Drug Interactions*) because of limited systemic exposure to ridaforolimus eluted from the EluNIR stent. Therefore, due consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall, when deciding to place the EluNIR stent in a patient taking a drug with known interaction with ridaforolimus, or when deciding to initiate therapy with such a drug in a patient who has recently received a EluNIR stent.

5.9 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) SAFETY INFORMATION

Non-clinical testing has demonstrated that the EluNIR stent is MR Conditional for single and overlapping stents up to 120 mm. A patient with an implant from this family can be scanned safely in an MR system meeting the following conditions:

- Static magnetic field of 1.5-Tesla and 3-Tesla, only
- Maximum spatial gradient magnetic field of 3,000-gauss/cm (30-T/m) or less
- Maximum MR system reported, whole body averaged specific absorption rate (SAR) of 2-W/kg in the Normal Operating Mode.

Under the scanning conditions defined, the EluNIR stent is expected to produce a maximum temperature rise of 3°C after 15 minutes of continuous scanning (i.e., per pulse sequence).

In non-clinical testing, the image artifact caused by the EluNIR stent extends approximately 8 mm from this EluNIR stent when imaged with a gradient echo pulse sequence and a 3-Tesla MR system. The artifact obscures the device lumen.

5.10 STENT HANDLING

- **Each stent is for single use only.** Do not re-sterilize or reuse this device. Note the "Use by" (expiration) date on the product label.
- **The foil pouch is not a sterile barrier.** The inner header bag pouch within the foil pouch is the sterile barrier. **Only the contents of the inner sterilization pouch should be considered sterile. The outside surface of the inner sterilization pouch is NOT sterile.**
- **Do not remove the stent from the delivery system.** Removal may damage the stent and/or lead to stent embolization. These components are intended to perform together as a system.
- The delivery system should not be used in conjunction with other stents.

- Special care must be taken not to handle or disrupt the stent on the balloon, particularly during delivery system removal from packaging, placement over the guide wire and advancement through the rotating hemostatic valve adapter and guiding catheter hub. Manipulation, e.g. rolling the mounted stent with your fingers, may loosen the stent from the delivery system balloon and cause dislodgment.
- When loading the catheter on the guidewire, provide adequate support to shaft segments.
- **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 (see section 10.4.3 - *Operator's Manual, Delivery System Preparation*). Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon as this may cause uneven expansion and difficulty in stent deployment.

5.11 STENT PLACEMENT

5.11.1 STENT PREPARATION

- **Do not prepare or pre-inflate the delivery system prior to stent deployment other than as directed.** Use the balloon purging technique described in section 10.4.3 - *Operator's Manual, 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 with lumen sizes suitable to accommodate the introduction of the stent delivery system (see section 1.0 - *Product Description*).

5.11.2 STENT IMPLANTATION

- The decision to pre-dilate the lesion with an appropriate sized balloon should be carefully based on patient and lesion characteristics. The EluNIR pivotal clinical trials demonstrated that in a real-world setting, direct stenting with EluNIR stents in single-lesion treated patients who did not have a staged procedure was safe.
- Do not expand the stent if it is not properly positioned in the vessel (see section 5.12 - *Precautions, Stent System Removal*).
- Implanting a stent may lead to a dissection of the vessel distal and/or proximal to the stented portion and may cause acute closure of the vessel, requiring additional intervention (Coronary artery bypass grafting (CABG), further dilatation, placement of additional stents, or other).
- When treating multiple lesions, consider stenting the distal lesion first, followed by stenting of the proximal lesion. Stenting in this order obviates the need to cross the proximal stent when placing the distal stent and reduces the chances of dislodging the proximal stent.
- Additional expansion of a deployed stent may cause a flow limiting dissection. This may be treated by implantation of another stent. When multiple stents are implanted, the ends should overlap slightly.
- Stent placement may compromise side branch patency.
- **Do not exceed Rated Burst Pressure (RBP) as indicated on product label.** Balloon pressures should be monitored during inflation. Applying pressures higher than those 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.
- 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 **resistance** be felt **at any time** during either lesion access or withdrawal of the pre-stent implantation, the system should be removed per instructions in section 5.12 - *Precautions, Stent System Removal*.
- Stent retrieval methods (e.g., using additional wires, snares, and/or forceps) may result in additional trauma to the coronary vasculature and/or the vascular access site. Complications may include bleeding, hematoma, pseudoaneurysm, or vessel perforation.
- 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 guidewire to complete the expansion of the stent.
- Ensure the stented area covers the entire lesion/dissection site and that no gaps exist between stents.
- Do not torque the catheter more than one (1) full turn.
- If reinserting the catheter, flush the guidewire lumen before reinsertion.

5.12 STENT SYSTEM REMOVAL

5.12.1 STENT DELIVERY SYSTEM REMOVAL PRIOR TO STENT DEPLOYMENT

If removal of a stent system is required prior to stent deployment, ensure that the guiding catheter is coaxially positioned relative to the stent delivery system, and cautiously withdraw the stent delivery system into the guiding catheter. Should unusual resistance be felt at any time when withdrawing the stent towards the guiding catheter, the stent delivery system and the guiding catheter should be removed as a single unit. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.

5.12.2 WITHDRAWAL OF THE STENT DELIVERY SYSTEM FROM THE DEPLOYED STENT

1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy and wait 10-15 seconds longer.
2. Position the inflation device to “negative” or “neutral” pressure.
3. Stabilize guiding catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guide wire placement across stent segment.
4. Gently remove the stent delivery system with slow and steady pressure.
5. Confirm adequate sealing of the hemostatic valve.

If during withdrawal of the delivery system resistance is encountered, use the following steps to improve balloon rewrap:

- Re-inflate the balloon up to nominal pressure.
- Repeat steps 1 through 5 above.

Failure to follow these steps and/or applying excessive force to the delivery system can potentially result in loss of or damage to the stent and/or delivery system components.

If it is necessary to retain guidewire position for subsequent artery/lesion access, leave the guidewire 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 coronary vasculature and/or the vascular access site. Complications may include, but are not limited to bleeding, hematoma, pseudoaneurysm, or vessel perforation.

5.13 POST PROCEDURE

- When crossing a newly deployed stent with an intravascular ultrasound (IVUS) catheter, a coronary guidewire, an optical coherence tomography (OCT) catheter, a balloon catheter or delivery system, exercise care to avoid disrupting the stent placement, apposition, and geometry.
- Post-dilatation: All efforts should be made to assure that the stent is not under-dilated. If the deployed stent is not fully apposed to the vessel wall, the stent may be expanded further with a larger diameter balloon that is slightly shorter (about 2 mm) than the stent. The post-dilatation can be done using a low-profile, high pressure, non-compliant balloon catheter. The balloon should not extend outside of the stented region. Do not use the stent delivery balloon for post-dilatation.
- Antiplatelet therapy should be administered post-procedure (see section 5.2 - Precautions, *Antiplatelet Regimen*). Patients who require early discontinuation of antiplatelet therapy (e.g., secondary to active bleeding) 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.
- If the patient requires imaging, see section 5.9 - *Precautions, Magnetic Resonance Imaging (MRI)*.

6 DRUG INFORMATION

6.1 MECHANISM OF ACTION

The mechanism by which the EluNIR stent inhibits neointimal growth as seen in pre-clinical and clinical studies has not been established. At the cellular level, ridaforolimus inhibits growth factor-stimulated cell proliferation. At the molecular level, ridaforolimus forms a complex with the cytoplasmic protein FKBP-12 (FK 506 Binding Protein). This complex binds to and interferes with FKBP-12 Rapamycin Associated Protein (FRAP), also known as mammalian target of rapamycin (mTOR), leading to inhibition of cell metabolism, growth, and proliferation by arresting the cell cycle at the late G1 stage.

6.2 DRUG INTERACTIONS

Ridaforolimus is extensively metabolized by the cytochrome P4503A4 (CYP3A4) in the liver, and is a substrate for the counter transporter P-glycoprotein (PgP). Therefore, absorption and subsequent elimination of ridaforolimus may be influenced by drugs that also affect CYP3A4 and PgP pathways. Formal drug interaction studies have not been performed with the EluNIR stent because of limited systemic exposure to ridaforolimus eluted from EluNIR. However, consideration should be given to the potential for both systemic and local drug interactions in the vessel wall when deciding to place the EluNIR stent in a subject taking a drug with known interaction with ridaforolimus.

Ridaforolimus, when prescribed as an oral medication, may interact with CYP3A4/PgP inhibitors and or CYP3A4/PgP inducers. Medications that are strong inhibitors of CYP3A4 or PgP might reduce ridaforolimus metabolism in vivo. Hence, co-administration of strong inhibitors of CYP3A4 or PgP may increase the blood concentrations of ridaforolimus. Medications that are strong inducers of CYP3A4 or PgP might increase ridaforolimus metabolism in vivo resulting in decreased blood concentrations of ridaforolimus.

6.3 MUTAGENESIS, CARCINOGENICITY, AND REPRODUCTIVE TOXICITY

6.3.1 MUTAGENESIS

The mutagenic potential of the EluNIR stent was evaluated in three separate assays, in bacteria and in mammalian cells. The potential to reverse mutations in *S. typhimurium* and *E. coli* strains was assessed in vitro in the standard Ames assay. Mouse lymphoma L5178Y/TK+/- cells were also used to evaluate, in vitro, the potential to induce forward mutations at the thymidine kinase (Tk) locus. Lastly, the potential clastogenic effects of the EluNIR stent were determined in vivo using the Mouse Micronucleus Test. No evidence of mutagenic potential was observed in these studies.

6.3.2 CARCINOGENICITY

Formal carcinogenicity testing was not conducted on the EluNIR Stent. The carcinogenic potential of the EluNIR stent is minimal based on the limited period of ridaforolimus release, on the types and quantities of materials present, and on the favorable outcomes and results of the mutagenesis testing.

6.3.3 REPRODUCTIVE TOXICITY

Formal reproductive toxicity testing was not conducted on the EluNIR Stent. The reproductive potential of the EluNIR stent is minimal based on the limited period of ridaforolimus release, on the types and quantities of materials present.

7 POTENTIAL ADVERSE EVENTS/COMPLICATIONS

Below is a list of the potential adverse effects (e.g., complications) associated with the use of the EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System.

Adverse events (in alphabetical order) which may be associated with percutaneous coronary and treatment procedures, where coronary stents are used in native coronary arteries include, but are not limited to:

- Access site complications*
- Acute myocardial infarction
- Allergic reaction or hypersensitivity to stent components or contrast media
- Aneurysm
- Angina pectoris
- Anxiety
- Bleeding complications which may require transfusions or surgical repair
- Need for CABG-emergent or non-emergent
- Cardiac arrhythmias
- Cardiac failure
- Cardiac tamponade
- Cardiac shock
- Coronary artery complications**
- Death
- Delayed endothelialization
- Distal emboli
- Endocarditis
- Failure to deliver the stent to the intended site
- Fever or pyrogenic reactions
- Hypertension
- Hypotension
- Infections
- Myocardial ischemia
- Nausea and vomiting
- Palpitations
- Perforation of the heart or great vessels
- Pericardial effusion
- Pulmonary failure
- Renal failure
- Stent compression
- Stent misplacement/migration/embolization
- Stent thrombosis

- Stroke/cerebrovascular accident (CVA) / transient ischemic attack (TIA)
- Vasovagal reaction
- Ventricular fibrillation
- Volume overload

* Includes arteriovenous fistula, hematoma, infection, nerve injury, pain, peripheral ischemia, phlebitis, pseudoaneurysm
 ** Includes abrupt closure, dissection, embolism, injury, perforation, plaque rupture/shift, restenosis, rupture, spasm, thrombosis, total occlusion

Patient exposure to ridaforolimus is directly related to the total stent length implanted. The actual side effects/ complications that may be associated with the use of ridaforolimus in the setting of drug eluting stents (DES) are not fully known. The adverse events that have been associated with the intravenous injection of ridaforolimus in humans include but are not limited to those listed below. These events are based on experience with the drug in phase I/II oncology based studies conducted by Merck Sharp & Dohme Corp. and Ariad Pharmaceuticals Inc. The systemic exposure in representative phase I studies was in concentrations that are 150 times greater than foreseeable with the EluNIR stent.

Potential adverse events (AEs) and adverse drug events (ADEs) for systemic exposure of ridaforolimus:

- Anemia
- Anorexia
- Alopecia
- Aspartate Aminotransferase increased
- Blood Creatine phosphokinase
- Blood Alkaline Phosphatase increased
- Constipation
- Dehydration
- Diarrhea
- Dysgeusia
- Dermatitis acneiform
- Febrile neutropenia
- Fatigue
- Hyperglycemia
- Hypertriglyceridemia
- Hypokalaemia
- Hypercholesterolaemia
- Hypophosphataemia
- Leukopenia
- Mucosal inflammation
- Nausea
- Nail disorder
- Pneumonia
- Pneumonitis
- Pyrexia
- Pruritus
- Paraesthesia
- Renal failure acute
- Rash
- Stomatitis
- Thrombocytopenia
- Vomiting
- Weight decrease

There may be other potential adverse events that are unforeseen at this time.

8 INDIVIDUALIZATION OF TREATMENT

The risks and benefits should be considered for each patient before use of the EluNIR Stent System. Patient selection factors to be assessed should include a judgment regarding risk of long-term antiplatelet therapy. Stenting is generally avoided in those patients at heightened risk of bleeding (e.g., patients with recently active gastritis or peptic ulcer disease) in which anticoagulation therapy would be contraindicated.

Antiplatelet drugs should be used in combination with the EluNIR stent. See also section 5.2 - *Precautions, Antiplatelet Regimen*, section 5.6 - *Precautions, Use in Special Populations*, and section 5.7 - *Precautions, Lesion / Vessel Characteristics*.

Premorbid conditions that increase the risk of poor initial results or the risks of emergency referral for bypass surgery (diabetes mellitus, renal failure, and severe obesity) should be reviewed.

8.1 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 an ridaforolimus eluting stent
- Discuss the risks of early discontinuation of the antiplatelet therapy
- Discuss the risks of late stent thrombosis with DES use in higher risk patient subgroups
- Discuss the risk/benefit issues for this particular patient
- Discuss alternation to current life style immediately following the procedure and over the long term

8.2 CLINICAL BENEFITS

The EluNIR™ stent system has demonstrated excellent clinical results via low stent thrombosis and target lesion failure (TLF) rates, and was non-inferior to another marketed device, the Medtronic Resolute, at 12 months, in a broad population with no safety signals of concern identified in the available clinical data.

9 HOW SUPPLIED

Sterile - This device is sterilized with ethylene oxide gas and is non-pyrogenic. It is intended for single use only. Do not resterilize. Do not use if the package is opened or damaged. Use prior to the expiration date ("Use By" date).

Contents - One (1) EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System; one (1) flushing tool [attached to coronary hoop with luer fitting]; one (1) stent implant card.

Storage - Store in a dry, dark, cool place. Do not remove from carton until ready for use. Store at up to 25°C (77°F), with transient excursions allowed up to 40°C (104°F).

10 OPERATOR'S MANUAL

10.1 INSPECTION PRIOR TO USE

Carefully inspect the sterile package before opening and check for damage to the sterile barrier (sterilization pouch).

Do not use if the integrity of the sterile package has been compromised.

- Do not use after the "Use by" date.
- Tear open the foil pouch and remove the inner pouch.

NOTE

The outside of the inner sterilization pouch is NOT sterile.

Open the inner sterilization pouch and pass or drop the product into the sterile field using an aseptic technique.

- Prior to using the EluNIR 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 markers. **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 EluNIR RX stent system, if the stainless steel proximal shaft has been bent or kinked, do not continue to use the catheter.

10.2 MATERIALS REQUIRED

The following is a list of the materials required for the procedure:

- Appropriate guiding catheter(s). See Table 1 - *EluNIR Ridaforolimus Eluting Coronary Stent System Product Description*.
- 2-3 syringes (10-20 mL)
- 1,000 u/500 mL sterile heparinized normal saline (HepNS)
- 0.014" (0.36 mm) x 175 cm [minimum length] guidewire
- Rotating hemostatic valve
- Contrast diluted 1:1 with heparinized normal saline
- Inflation device
- Pre-deployment dilatation catheter
- Three-way stopcock
- Torque device
- Guidewire introducer
- Appropriate arterial sheath
- Appropriate anticoagulation and antiplatelet drugs

10.3 INCIDENTS REPORT

In case of a serious incident related to the EluNIR™, please contact Medinol at complainthandling@medinol.com and report to the local health authority.

10.4 PREPARATION

10.4.1 PACKAGING REMOVAL

NOTE

The foil pouch is not a sterile barrier. The inner header bag (sterilization pouch) within the foil pouch is the sterile barrier. Only the contents of the inner pouch should be considered sterile. The outside surface of the inner sterilization pouch is NOT sterile.

- 1. Carefully remove the delivery system from its protective tubing for preparation of the delivery system. When using a Rapid Exchange (RX) 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.

10.4.2 GUIDEWIRE LUMEN FLUSH

Flush the guidewire lumen with HepNS using the flushing tool supplied with the product. Insert the flushing tool into the tip of the catheter and flush until fluid exits the guidewire exit notch.

NOTE

Avoid manipulation of the stent while flushing the guidewire lumen, as this may disrupt the placement of the stent on the balloon.

10.4.3 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 and then 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 the 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 10.4.3 - *Operator's Manual, Delivery System Preparation*, steps 3 through 5, to prevent uneven stent expansion.

10.5 DELIVERY PROCEDURE

- 1. Prepare the vascular access site according to standard practice.
- 2. The decision to pre-dilate the lesion with an appropriate sized balloon should be based on patient and lesion characteristics. **If pre-dilatation is performed**, 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 EluNIR stent.
- 3. For long lesions, size the stent to the diameter of the most distal portion of the vessel.

NOTE

If choosing between two stent diameters for tight lesions, choose the smaller diameter stent and inflate.

- 4. Maintain neutral pressure on the inflation device attached to the delivery system. Open the rotating hemostatic valve as wide as possible.
- 5. Backload the delivery system onto the proximal portion of the guidewire while maintaining guidewire position across the target lesion.
- 6. Carefully advance the delivery system into the guiding catheter and over the guidewire 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 guidewire placement across the lesion and remove the delivery system and guiding catheter as a single unit.

- 7. Advance the delivery system over the guidewire 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, the stent should be carefully repositioned or removed [see section 5.12 - *Precautions, 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

If removal of a stent system is required prior to deployment, ensure that the guiding catheter is coaxially positioned relative to the stent delivery system, and cautiously withdraw the stent delivery system into the guiding catheter. Should unusual resistance be felt at any time when withdrawing the stent towards the guiding catheter, the stent delivery system and the guiding catheter should be removed as a single unit. This should be done under direct visualization with fluoroscopy.

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

10.6 DEPLOYMENT PROCEDURE

- 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. Fully expand the stent by inflating to nominal pressure at a minimum. 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.
- 3. For long lesions, size the stent to the diameter of the most distal portion of the vessel and expand the stent to nominal pressure at minimum. Maintain pressure for 30 seconds. If necessary, the delivery system can be re-pressurized or further pressurized to assure complete apposition of the stent to the artery wall.
- 4. Maintain pressure for 30 seconds for full expansion of the stent. Fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum stent diameter as compared to the proximal and distal native coronary artery diameters (reference vessel diameters). Optimal stent expansion and proper apposition requires that the stent be in full contact with the arterial wall.

NOTE

See section 10.7 - *Removal Procedure* for instructions on withdrawal of the stent delivery system.

- 5. If necessary, the delivery system can be re-pressurized or further pressurized to assure complete apposition of the stent to the artery wall.

NOTE

Do not exceed the labeled rated burst pressure (RBP) of 18 atm (1824 kPA).

- 6. Fully cover the entire lesion and balloon treated area (including dissections) with the EluNIR stent, allowing for adequate stent coverage into healthy tissue proximal and distal to the lesion.
- 7. 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.

NOTE

See section 10.7 - *Removal Procedure* for instructions on withdrawal of the stent delivery system.

- 8. 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).
- 9. 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 suboptimal, the stent may be further expanded using a low profile, high pressure, non-compliant balloon dilatation catheter. If this is required, the stented segment should be carefully re-crossed with a prolapsed guidewire to avoid disrupting the stent geometry. **Deployed stents should not be left under-dilated.**

CAUTION

Do not dilate the stent beyond the following limits:

NOMINAL STENT DIAMETER	DILATATION LIMITS
2.25 mm	3.00 mm
2.5 mm	3.00 mm
2.75 mm	3.75 mm
3.0 mm	3.75 mm
3.5 mm	4.75 mm
4.0 mm	4.75 mm

10.7 REMOVAL PROCEDURE

10.7.1 WITHDRAWAL OF THE STENT DELIVERY CATHETER FROM THE DEPLOYED STENT:

1. Deflate the balloon by pulling negative on the inflation device. Larger and longer balloons will take more time (up to 30 seconds) to deflate than smaller and shorter balloons. Confirm balloon deflation under fluoroscopy and wait 10-15 seconds longer.
2. Position inflation device on “negative” or “neutral” pressure.
3. Stabilize the guiding catheter position just outside coronary ostium and anchor in place. Maintain guidewire placement across the stent segment.
4. Gently remove the stent delivery system with slow and steady pressure.
5. Confirm adequate sealing of the hemostatic valve.

If resistance is encountered during withdrawal of the stent delivery catheter, use the following steps to improve balloon rewrap:

- Re-inflate the balloon up to nominal pressure.
- Repeat steps 1 through 5 above.

10.7.2 POST STENT DELIVERY SYSTEM WITHDRAWAL - STENT DEPLOYMENT CONFIRMATION:

1. 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).
2. If more than one EluNIR 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.
3. To ensure that there are no gaps between stents, the balloon marker bands of the second EluNIR stent should be positioned inside the deployed stent prior to expansion.
4. Reconfirm stent position and angiographic results to assess stented area. Repeat inflations until optimal stent deployment is achieved. If post-dilatation is necessary, ensure that the final stent diameter matches the reference vessel diameter. **Assure that the stent wall is in contact with the artery wall.**

10.8 POST-DEPLOYMENT DILATATION OF STENT SEGMENTS

1. All efforts should be made to assure that the stent is not under-dilated.
2. 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. This is done by using a low profile, high pressure, and noncompliant balloon catheter. If this is required, the stented segment should be re-crossed carefully with a prolapsed guidewire 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 dilatation limits described in section 10.6-9.

11 REUSE PRECAUTION STATEMENT

Do not use if sterile barrier is damaged.

If damage is found, call your Medinol representative.

For single patient use only.

Do not reuse, reprocess, or resterilize.

Safe Disposal

After use, dispose of the product and packaging in accordance with hospital, administrative and/or local government policy.

12 DISCLAIMER OF WARRANTY AND LIMITATION OF REMEDY

There is no express or implied warranty, including without limitation any implied warranty of merchantability or fitness for a particular purpose, on the Medinol product(s) described in this publication. Under no circumstances shall Medinol be liable for any direct, incidental, or consequential damages other than as expressly provided by specific law. No person has the authority to bind Medinol to any representation or warranty except as specifically set forth herein.

Descriptions or specifications in Medinol printed matter, including this publication, are meant solely to generally describe the product at the time of manufacture and do not constitute any express warranties.

Medinol will not be responsible for any direct, incidental, or consequential damages resulting from reuse of the product.

EluNIR is a trademark of Medinol Ltd.

Medinol's products are covered by one or more pending and issued European and United States patents.

OBSAH

11

SYMBOLY POUŽÍVANÉ PŘI OZNAČOVÁNÍ**1 POPIS PRODUKTU**

1.1 POPIS SOUČÁSTÍ PROSTŘEDKU

1.2 POPIS LÉKOVÉ SLOŽKY

2 INDIKACE K POUŽITÍ**3 KONTRAINDIKACE****4 VAROVÁNÍ**

12

5 BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1 VŠEOBECNÁ BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.2 PROTIDESTIČKOVÝ REŽIM

5.3 POUŽITÍ VÍCE STENTŮ

5.4 POUŽITÍ VE SPOJENÍ S JINÝMI PROCEDURAMI

5.5 BRACHYTERAPIE

5.6 POUŽITÍ U ZVLÁŠTNÍCH POPULACÍ

5.7 CHARAKTERISTIKY LÉZE/CÉVY

5.8 LÉKOVÉ INTERAKCE

5.9 BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE O ZOBRAZOVÁNÍ
MAGNETICKOU REZONANCÍ (MR)

5.10 MANIPULACE SE STENTY

5.11 UMÍSTĚNÍ STENTU

5.12 VYJMUTÍ STENTOVÉHO SYSTÉMU

13

14

5.13 PO ZÁKROKU

6 INFORMACE O LÉČÍCH

6.1 MECHANISMUS PŮSOBNÍ

6.2 LÉKOVÉ INTERAKCE

6.3 MUTAGENEZE, KARCINOGENITA A REPRODUKČNÍ TOXICITA

7 POTENCIÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY / KOMPLIKACE**8 INDIVIDUALIZACE LÉČBY**

8.1 PORADENSTVÍ A INFORMACE PRO PACIENTY

8.2 KLINICKÉ PŘÍNOSY

9 JAK SE DODÁVÁ**10 NÁVOD K OBSLUZE**

10.1 KONTROLA PŘED POUŽITÍM

10.2 POŽADOVANÉ MATERIÁLY

10.3 HLÁŠENÍ INCIDENTŮ

10.4 PŘÍPRAVA

10.5 POSTUP ZAVEDENÍ

10.6 POSTUP ROZVINUTÍ

10.7 POSTUP VYJMUTÍ

10.8 DILATACE SEGMENTŮ STENTU PO ROZVINUTÍ

15

16

17

11 PROHLÁŠENÍ O OPAKOVANÉM POUŽITÍ**12 ZŘEKNUTÍ SE ZÁRUKY A OMEZENÍ OPRAVNÝCH
PROSTŘEDKŮ**

VYSVĚTLENÍ SYMBOLŮ NA ŠTÍTCÍCH A OBALECH

	Výrobce		Min. vnitřní průměr zaváděcího katétru
	Datum výroby		Průměr
	Zplnomocněný zástupce v Evropském společenství		Tlak balónku
	Přečtěte si návod k použití		Jmenovitý tlak
	Nepoužívejte, pokud je obal poškozený		Jmenovitý tlak roztržení
	Uchovávejte v suchu		Nepřekračujte jmenovitý tlak roztržení
	Chraňte před slunečním zářením		Katalogové číslo
	Sterilizováno ethylenoxidem		Číslo šarže
	Nepoužívejte opakovaně		Zdravotnické zařízení
	Datum spotřeby		Jedinečný identifikátor prostředku
	Podmíněně bezpečné v prostředí MR		25 °C / 77 °F, přechodně až 40 °C / 104 °F
	Nesterilizujte opakovaně		Samostatný sterilní bariérový systém se dvěma vnějšími ochrannými obaly
 1.1 µg/mm ²	Obsahuje léčivou látku		Samostatný sterilní bariérový systém s vnějším ochranným obalem
	Není vyrobeno z přírodního kaučukového latexu		Samostatný sterilní bariérový systém
	Nepyrogeenní		

NÁVOD K POUŽITÍ

Koronární stentový systém uvolňující ridaforolimus EluNIR™

Koronární stentový systém uvolňující ridaforolimus EluNIR se dodává ve sterilním stavu a je určený pouze pro jednorázové použití.

1 POPIS PRODUKTU

Koronární stentový systém uvolňující ridaforolimus EluNIR společnosti Medinol (EluNIR™) je jednorázový prostředek s léčivem, který se skládá z následujících součástí: koronární stent a jeho zaváděcí systém a složka léčiva (formulace ridaforolimu s potahem z polymerní směsi). Charakteristiky stentového systému EluNIR jsou popsány v tabulce 1.

TABULKA 1 – POPIS KORONÁRNÍHO STENTOVÉHO SYSTÉMU UVOLŇUJÍCÍHO RIDAFOROLIMUS ELUNIR

DOSTUPNÉ DÉLKY STENTŮ (MM)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
DOSTUPNÉ PRŮMĚRY STENTŮ (MM)	2,25*; 2,5*; 2,75; 3,0; 3,5; 4,0	
MATERIÁL STENTŮ	kobalt-chrom [CoCr] zdravotnické třídy L-605, žiháný, ASTM F90	
SLOŽKA LÉČIVA	povlak z polymerů s obsahem ridaforolimu ve formulaci nanesené na celý povrch stentu v dávce přibližně 1,1 µg/mm2	
PRACOVNÍ DÉLKA ZAVÁDĚCÍHO SYSTÉMU	140 cm	
KONSTRUKCE ZAVÁDĚCÍHO SYSTÉMU	samostatný přístupový port do inflačního lumen; zářez pro výstup vodícího drátu [RX-Port] je umístěn 30 cm od distálního hrotu; určen pro vodící dráty < 0,014" [0,36 mm]	
SYSTÉM PRO ZAVÁDĚNÍ STENTŮ	expandovatelný balónek se dvěma rentgenkontrastními značkami pro indikaci polohy balónku a délky expandovaného stentu	
TLAK NAFOUKNUTÍ BALÓNKU	jmenovitý tlak: pro průměr 2,25 mm: 8 atm [811 kPa] pro průměry 2,50–4,00 mm: 10 atm [1 013 kPa] jmenovitý tlak roztržení [RBP] pro všechny průměry: 18 atm [1 824 kPa]	
MINIMÁLNÍ VNITŘNÍ PRŮMĚR ZAVÁDĚCÍHO KATÉTRU	> 5 F [0,056" / 1,42 mm]	
VNĚJŠÍ PRŮMĚR HRÍDELE KATÉTRU	proximální	2,1 F [0,69 mm]
	distální	2,7 F [0,90 mm] pro produkty o délce 8–28 mm
		2,9 F [0,97 mm] pro produkty o délce 33–44 mm

* Stenty o průměru 2,25 mm a 2,5 mm pro stentový systém EluNIR™ jsou k dispozici v délkách až do 33 mm.

1.1 POPIS SOUČÁSTÍ PROSTŘEDKU

Stentový systém EluNIR™ se skládá z součástí eluujícího ridaforolimu koronárního stentu, která je předem namontována na zaváděcí systém RX. Stenty jsou vyrobeny ze slitiny na bázi kobaltu a jsou potaženy vrstvou, která se skládá z polymeru poly n-butylmetakrylátu (PBMA), polymeru CarboSil® 20 55D a aktivní farmaceutické látky (API) ridaforolimus. Stenty EluNIR používají koncentraci léčiva 1,1 µg/mm². Zaváděcí systém EluNIR™ umožňuje zavést stent skrze koronární vaskulaturu a po umístění v požadovaném místě stent nafouknutím balónku rozšířit. Katétr má na vnějším povrchu distální hrídele hydrofilní vrstvu.

1.2 POPIS LÉKOVÉ SLOŽKY

Potah stentu EluNIR™ se skládá z polymerní směsi [poly n-butylmetakrylát (PBMA) a polymer CarboSil® 20 55D (neaktivní složky)] a aktivní farmaceutické látky (API) ridaforolimus.

2 INDIKACE K POUŽITÍ

Koronární stentový systém uvolňující ridaforolimus EluNIR je indikován ke zlepšení lumenálního průměru koronárních tepen u pacientů se symptomatickým srdečním onemocněním způsobeným de novo lézemi o délce ≤ 42 mm v nativních koronárních tepnách s referenčním průměrem 2,25 mm až 4,25 mm.

3 KONTRAINDIKACE

Stentování koronárních tepen je obecně kontraindikováno u následujících pacientů:

- pacienti, kterým nelze podávat doporučenou protidestičkovou nebo antikoagulační léčbu,
- pacienti, u nichž byla vyhodnocena léze, která brání úplnému nafouknutí angioplastického balónku nebo správnému umístění stentu nebo zaváděcího systému,
- pacienti s přecitlivělostí nebo alergií na aspirin, heparin, klopidogrel, tiklopidin, léky, jako je ridaforolimus nebo podobné léky, nebo jakýkoli jiný analog nebo derivát, polymery, kobalt, chrom, nikl, molybden nebo kontrastní látky.

4 VAROVÁNÍ

- Ujistěte se, že nebyl otevřen nebo poškozen vnitřní obal, protože by to znamenalo porušení sterilní bariéry.
- Použití tohoto zařízení s sebou nese riziko trombózy, cévních komplikací nebo krvácení.
- Tento přípravek není vhodné používat u pacientů, kteří pravděpodobně nebudou dodržovat doporučenou protidestičkovou léčbu.

5 BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1 VŠEOBECNÁ BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Implantaci stentu mohou provádět pouze lékaři, kteří absolvovali náležité školení.
- Následná restenóza může vyžadovat opakovanou dilataci segmentu tepny obsahujícího stent. Dlouhodobé výsledky po opakované dilataci stentu nejsou v současné době dobře charakterizovány.
- U pacientů se závažnou reakcí na kontrastní látku je třeba zvážit rizika a přínosy.
- U pacientů se známou přecitlivělostí na složky výrobku (substrát stentu, polymery, léčivo) může dojít k alergické reakci na tento implantát.
- Nevystavujte výrobek působení organických rozpouštědel, jako je alkohol, ani jej jimi neotírejte.
- Během zavádění a rozvinutí stentu a vytahování balónku je třeba pečlivě hlídat hrot zaváděcího katétru. Před vytáhnutím systému pro zavádění stentů vizuálně potvrďte úplné vypuštění balónku pomocí fluoroskopie, abyste zabránili pohybu katétru do cévy a následnému poškození tepny.
- Trombóza stentu je příhoda s nízkou incidencí, která je často spojena s infarktem myokardu (IM) nebo úmrtím.
- Při použití stentů uvolňujících léčivo (DES) mimo stanovené indikace k použití se mohou výsledky pacientů lišit od výsledků pozorovaných v klinických studiích EluNIR.
- V porovnání s použitím v rámci stanovených indikací k použití může být použití DES u pacientů a lézí mimo označené indikace, včetně torzovitější anatomie, spojeno se zvýšeným rizikem nežádoucích příhod, včetně trombózy stentu, embolizace stentu, infarktu myokardu nebo úmrtí.

5.2 PROTIDESTIČKOVÝ REŽIM

Bylo prokázáno, že duální protidestičková léčba [DAPT] s kombinací aspirinu s inhibitorem destiček P2Y12 po perkutánní koronární intervenci (PCI) snižuje riziko trombózy stentu a ischemických srdečních příhod, avšak zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

Po zákroku musí být předepsán inhibitor P2Y12 [tj. klopidogrel, prasugrel, tikagrelol], který sníží riziko trombózy. Současně s inhibitorem P2Y12 musí být podán aspirin, který se pak podává trvale, aby se dále snížilo riziko trombózy.

Optimální délka DAPT (konkrétně inhibitor destiček P2Y12 doplněný aspirinem) po implantaci DES není známa a trombóza DES se může objevit i přes pokračující léčbu. Je velmi důležité, aby pacient po zákroku dodržoval doporučení týkající se protidestičkové léčby.

Důrazně se doporučuje, aby ve snaze snížit riziko trombózy ošetřující lékař vzal v úvahu doporučení Evropské kardiologické společnosti pro protidestičkovou léčbu a doporučení AHA/ACC/SCAI pro PCI před zákrokem a po něm.

U pacientů s vyšším rizikem krvácení může být vhodné přerušit nebo ukončit léčbu inhibitory P2Y12 po 3 měsících.

Rozhodnutí o délce trvání DAPT je nejlépe provádět individuálně a mělo by zohledňovat klinický úsudek, posouzení poměru přínosu a rizika a situaci pacienta.

Předčasná ukončení nebo přerušení předepsané protidestičkové léčby by mohlo mít za následek vyšší riziko trombózy stentu, infarktu myokardu nebo úmrtí.

5.3 POUŽITÍ VÍCE STENTŮ

Expozice pacienta léčivu a polymerům je úměrná počtu implantovaných stentů a jejich celkové délce. V hlavních klinických studiích EluNIR byla celková délka stentu na subjekt omezena na 100 mm.

5.4 POUŽITÍ VE SPOJENÍ S JINÝMI PROCEDURAMI

Nebyla stanovena bezpečnost a účinnost použití mechanických aterektomických prostředků (směrové aterektomické katétry, rotační aterektomické katétry) nebo laserových angioplastických katétrů ve spojení s implantací stentu EluNIR.

5.5 BRACHYTERAPIE

Bezpečnost a účinnost stentu EluNIR nebyla hodnocena u pacientů s předchozí brachyterapií cílové léze nebo restenózou ve stentu.

5.6 POUŽITÍ U ZVLÁŠTNÍCH POPULACÍ

5.6.1 TĚHOTENSTVÍ

Stent EluNIR nebyl testován u těhotných žen ani u mužů, kteří zamýšlejí zplodit dítě. Nebyly studovány účinky na vyvíjející se plod. Před implantací stentu EluNIR je třeba zahájit účinnou antikoncepci a pokračovat v ní jeden rok po implantaci. Přestože neexistuje žádná kontraindikace, rizika a reprodukční účinky nejsou v současné době známy.

5.6.2 KOJENÍ

Před implantací stentu by se mělo rozhodnout, zda přerušit kojení s ohledem na význam stentu pro matku.

5.6.3 PEDIATRICKÉ POUŽITÍ

Nebyla stanovena bezpečnost a účinnost stentu EluNIR u dětí. Použití koronárního stentového systému uvolňujícího ridaforolimus EluNIR u dětské populace se nedoporučuje.

5.6.4 GERIATRICKÉ POUŽITÍ

Bezpečnost a účinnost stentu EluNIR v klinických studiích prokázala, že stent lze použít u geriatrických osob bez horní věkové hranice.

5.7 CHARAKTERISTIKY LÉZE/CÉVY

Nebyla stanovena bezpečnost a účinnost stentu EluNIR u populací s následujícími klinickými charakteristikami:

- okluzivní trombus nebo trombus vyžadující trombektomií v cílové cévě,
- průměr referenční cévy pro koronární tepnu < 2,25 mm nebo > 4,25 mm,
- nechráněné léze na levé hlavní tepně ≥ 30 % nebo plánovaná nechráněná intervence na levé hlavní tepně,
- ostiální léze LAD nebo LCX (stentování jakéhokoli postiženého segmentu do 5 mm od nechráněné levé hlavní koronární tepny),
- plánované stentování lézí ve více než dvou (2) hlavních koronárních tepnách (tj. dvou z LAD, LCX, RCA) a jejich příslušných větví (Ramus Intermedius je definován jako větev LCX),
- plánované stentování více než dvou lézí na cévu (dvě léze vzdálené od sebe méně než 10 mm, které mohou být pokryty jedním stentem, se považují za jednu lézi),
- bifurkační léze s plánovanou implantací duálního stentu,
- nedávný akutní infarkt myokardu (STEMI),
- stentování léze z důvodu restenózy DES.

5.8 LÉKOVÉ INTERAKCE

Viz část 6.2 - Informace o lécích, Lékové interakce.

O některých lécích je známo, že ovlivňují metabolismus ridaforolimu, a mohou se vyskytnout i další lékové interakce. O ridaforolimu je známo, že je substrátem pro cytochrom P4503A4 (CYP3A4) i P-glykoprotein (PgP). Absorpce a následná eliminace ridaforolimu může být ovlivněna léky, které tyto cesty ovlivňují. Formální studie lékových interakcí se stentem EluNIR (viz část 6.2 – Informace o lécích, Lékové interakce) nebyly provedeny z důvodu omezené systémové expozice ridaforolimu uvolňovaného ze stentu EluNIR. Při rozhodování o zavedení stentu EluNIR u pacienta užívajícího lék se známou interakcí s ridaforolimem nebo při rozhodování o zahájení léčby takovým lékem u pacienta, kterému byl nedávno zaveden stent EluNIR, je proto třeba věnovat náležitou pozornost možnostem systémových i lokálních interakcí léků v cévní stěně.

5.9 BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE O ZOBRAZOVÁNÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ (MR)

Neklinické testování prokázalo, že stent EluNIR je podmíněně bezpečný v prostředí MR pro jednotlivé a překrývající se stenty do 120 mm. Pacienta s implantátem z této skupiny lze bezpečně snímat v systému MR, který splňuje následující podmínky:

- statické magnetické pole pouze o síle 1,5 T a 3 T,
- maximální prostorový gradient magnetického pole 3 000 gaussů/cm (30-T/m) nebo méně,
- maximální hodnota měrného absorbovaného výkonu přepočteného na celé tělo (SAR) 2 W/kg v normálním provozním režimu oznámená systémem MRI.

Za definovaných podmínek snímání se očekává, že stent EluNIR způsobí nárůst teploty maximálně o 3 °C po 15 minutách nepřetržitého snímání (tj. za sekvenci pulzů).

Při neklinickém testování sahá artefakt obrazu způsobený stentem EluNIR přibližně 8 mm od tohoto stentu EluNIR při zobrazování pomocí sekvence pulzů s gradientním echem a 3T systémem magnetické rezonance. Artefakt zakrývá lumen prostředí.

5.10 MANIPULACE SE STENTY

- **Každý stent je určen pouze k jednorázovému použití.** Tento prostředek opakovaně nesterilizujte ani nepoužívejte. Říďte se datem spotřeby (expirace) na štítku výrobku.
- **Fóliový váček není sterilní bariérou.** Vnitřní váček s hlavičkou uvnitř fóliového váčku je sterilní bariérou. **Za sterilní považujte pouze obsah vnitřního sterilizačního váčku. Vnější povrch vnitřního sterilizačního váčku NENÍ sterilní.**
- **Nevyjímejte stent ze zaváděcího systému.** Vyjmutí může vést k poškození stentu nebo embolizaci stentu. Tyto komponenty fungují jako ucelený systém.
- Zaváděcí systém není určen k použití s jinými stenty.

- Je třeba dbát zvláštní opatrnosti, aby nedošlo k manipulaci se stentem na balónku nebo k jeho narušení, zejména při vyjímání zaváděcího systému z obalu, jeho nasazování na vodičí drát a posouvání přes adaptér otočného hemostatického ventilu a náboj zaváděcího katétru. Manipulace se stentem, např. přetáčení nasazeného stentu v prstech, může způsobit uvolnění stentu z balónku zaváděcího systému a jeho vysunutí.

- Při nasazování katétru na vodičí drát poskytněte segmentům hřídele dostatečnou oporu.

- **Se stentem nemanipulujte ani se ho nedotýkejte prsty,** protože by mohlo dojít k poškození povlaku, kontaminaci nebo uvolnění stentu z balónku.

- K nafouknutí balónku používejte pouze vhodné médium (viz část 10.4.3 – Návod k obsluze, Příprava zaváděcího systému). K nafukování balónku nepoužívejte vzduch ani žádné plynné médium, protože by mohlo dojít k nerovnoměrné expanzi a potíží při rozvíjení stentu.

5.11 UMÍSTĚNÍ STENTU

5.11.1 PŘÍPRAVA STENTU

- **Před rozvinutím stentu nepřipravujte ani nenafukujete zaváděcí systém jinak, než jak je uvedeno v pokynech.** Použijte techniku vyprázdnění balónku popsanou v části 10.4.3 – Návod k obsluze, Příprava zaváděcího systému.
- **Při zavádění zaváděcího systému do cévy dbejte, aby nedošlo k působení podtlaku na zaváděcí systém.** Mohlo by dojít k uvolnění stentu z balónku.
- Používejte zaváděcí katétr s velikostí lumen vhodnou k zavedení stentovacího systému (viz část 1.0 – Popis produktu).

5.11.2 IMPLANTACE STENTU

- Rozhodnutí o predilataci léze balónkem vhodné velikosti by mělo být důkladně vyhodnoceno na základě charakteristik pacienta a léze. Hlavní klinické studie EluNIR prokázaly, že v reálném prostředí je přímý stenting pomocí stentů EluNIR u pacientů s jednou lézí, u nichž nebyl proveden etapový zákrok, bezpečný.
- Nerozšiřujte stent, dokud nebude správně umístěn v cévě (viz část 5.12 – Opatření, Vyjmutí stentového systému).
- Implantace stentu může vést k disekci cévy distálně nebo proximálně od stentované části a může způsobit akutní uzavření cévy, což by vyžadovalo další intervenci (koronární bypass [CABG], další dilataci, zavedení dalších stentů nebo jiný postup).
- Při léčbě více lézí zvažte nejprve stentování distální léze a poté stentování proximální léze. Při zavádění stentů v tomto pořadí odpadá nutnost překřížení proximálního stentu při zavádění distálního stentu a snižuje se pravděpodobnost uvolnění proximálního stentu.
- Další expanze rozvinutého stentu může způsobit disekci omezující průtok. To lze napravit implantací dalšího stentu. Při implantaci více stentů by se jejich konce měly mírně překrývat.
- Umístění stentu může ohrozit průchodnost postranních větví.
- **Nepřekračujte jmenovitý tlak roztržení (RBP) uvedený na štítku výrobku.** Při nafukování je třeba sledovat tlak v balónku. Použití vyšších tlaků, než je uvedeno na štítku výrobku, může způsobit prasknutí balónku a případně poškození a disekci tepny. Vnitřní průměr stentu by měl odpovídat přibližně 1,1 násobku referenčního průměru cévy.
- Neexpandovaný stent může být do zaváděcího katétru zasunut pouze jednou. Neexpandovaný stent se již nesmí znovu zavádět do tepny poté, co byl zatažen zpět do zaváděcího katétru. Následný pohyb dovnitř a ven distálním koncem zaváděcího katétru by se neměl provádět, protože při zatahování nerozvinutého stentu zpět do zaváděcího katétru by mohlo dojít k poškození stentu.
- Pokud **kdykoli** během přistupování k lézi nebo vytahování před implantací stentu pocítíte **odpor**, je třeba systém vyjmout podle pokynů v části 5.12 – Opatření, Vyjmutí stentového systému.
- Metody vytahování stentu (např. pomocí dalších drátů, smyček nebo kleští) mohou vést k dalšímu poranění koronárního řečiště nebo místa cévního přístupu. Komplikace mohou zahrnovat krvácení, hematoma, pseudoaneuryzma nebo perforaci cévy.
- Ačkoli je balónek systému pro zavádění stentů dostatečně pevný, aby byl schopen rozšířit stent, aniž by došlo k jeho prasknutí, obvodové roztržení balónku distálně od stentu a před úplným rozšířením stentu by mohlo způsobit, že se balónek ke stentu přichytí, což by vyžadovalo jeho chirurgické odstranění. V případě prasknutí balónku by měl být balónek vytažen a v případě potřeby by měl být přes vodičí drát vyměněn nový dilatační katétr, aby se dokončila expanze stentu.
- Ujistěte se, že stentovaná oblast pokrývá celou lézi / místo disekce a že mezi stenty nejsou žádné mezery.
- Neotáčejte katétr více než o jednu (1) celou otáčku.
- Pokud katétr zavádíte opakovaně, před opětovným zavedením propláchněte lumen vodičího drátu.

5.12 VYJMUTÍ STENTOVÉHO SYSTÉMU

5.12.1 VYJMUTÍ SYSTÉMU PRO ZAVÁDĚNÍ STENTŮ PŘED ROZVINUTÍM STENTU

Pokud je před rozvinutím stentu nutné vyjmout stentový systém, ujistěte se, že je zaváděcí katétr v sousose poloze vůči systému pro zavádění stentů, a opatrně zasuňte systém pro zavádění stentů do zaváděcího katétru. Pokud kdykoli během vytahování stentu směrem k zaváděcímu katétru pocítíte neobvyklý odpor, je třeba vyjmout systém pro zavádění stentů a zaváděcí katétr jako jeden celek. To by mělo být provedeno za přímé vizualizace pomocí fluoroskopie.

5.12.2 VYTAŽENÍ SYSTÉMU PRO ZAVÁDĚNÍ STENTŮ Z ROZVINUTÉHO STENTU

1. Vypustte balónek tak, že na nafukovací zařízení vyvinete podtlak zatažením. Vypouštění větších a delších balónků trvá déle (až 30 sekund) než vypouštění menších a kratších balónků. Při fluoroskopii potvrďte vyprázdnění balónku a počkejte dalších 10 až 15 sekund.
2. Nastavte v nafukovacím zařízení podtlak nebo neutrální tlak.
3. Stabilizujte polohu zaváděcího katétru těsně před koronárním ústím a ukotvěte jej na místě. Zajistěte umístění vodícího drátu napříč segmentem stentu.
4. Pomalým a rovnoměrným tlakem opatrně vyjměte systém pro zavádění stentů.
5. Zkontrolujte dostatečné utěsnění hemostatického ventilu.

Pokud během vytahování zaváděcího systému pocítíte odpor, použijte následující kroky ke zlepšení převínutí balónku:

- Balónek znovu nafoukněte na jmenovitý tlak.
- Zopakujte výše uvedené kroky 1 až 5.

Nedodržení těchto pokynů nebo použití nadměrné síly na zaváděcí systém může vést ke ztrátě nebo poškození stentu nebo součástí zaváděcího systému.

Pokud je nutné zachovat polohu vodícího drátu pro následný přístup k tepně/lézi, ponechte vodící drát na místě a vyjměte všechny ostatní součásti systému.

Metody vytahování stentu (např. pomocí dalších drátů, smyček nebo kleští) mohou vést k dalšímu poranění koronárního řečiště nebo místa cévního přístupu. Komplikace mohou mimo jiné zahrnovat krvácení, hematom, pseudoaneuryzma nebo perforaci cévy.

5.13 PO ZÁKROKU

- Při překračování nově rozvinutého stentu pomocí intravaskulárního ultrazukového katétru (IVUS), koronárního vodícího drátu, katétru optické koherentní tomografie (OCT), balónkového katétru nebo doručovacího systému dbejte, abyste nenarušili uložení, umístění a geometrii stentu.
- Dodatečná dilatace: Je třeba vynaložit veškeré úsilí k zajištění toho, aby stent nebyl dilatován nedostatečně. Pokud rozvinutý stent nepřiléhá zcela ke stěně cévy, lze jej dále rozšířit pomocí balónku o větším průměru, který je o něco kratší (asi o 2 mm) než stent. Dodatečnou dilataci lze provést pomocí nízkoprofilového, vysokotlakého, nekompliantního balónkového katétru. Balónek by neměl přesahovat stentovanou oblast. K dodatečné dilataci nepoužívejte balónek určený k zavádění stentů.
- Po zákroku je třeba zajistit protidestičkovou léčbu (viz část 5.2 – *Opatření, Protidestičkový režim*). Pacienti, kteří vyžadují předčasné ukončení protidestičkové léčby (např. z důvodu aktivního krvácení), by měli být pečlivě sledováni z hlediska srdečních příhod. Podle uvážení pacientova ošetřujícího lékaře by měla být co nejdříve znovu zahájena protidestičková léčba.
- Pokud pacient vyžaduje zobrazovací vyšetření, nahlédněte do části 5.9 – *Opatření, Magnetická rezonance (MRI)*.

6 INFORMACE O LÉČICH

6.1 MECHANISMUS PŮSOBENÍ

Mechanismus, kterým stent EluNIR inhibuje neointimální růst, jak bylo zjištěno v předklinických a klinických studiích, nebyl stanoven. Ridaforolimus na buněčné úrovni inhibuje neobvyklou proliferaci stimulovanou růstovými faktory. Na molekulární úrovni utváří ridaforolimus komplex s cytoplazmatickým proteinem FKBP-12 (lvažebný protein FK 506). Tento komplex se váže na protein FRAP (FKBP-12 Rapamycin Associated Protein), který je také známý jako mTOR (mammalian target of rapamycin). Interferuje s ním, což vede k inhibici buněčného metabolismu, růstu a proliferace zastavením buněčného cyklu v pozdní fázi G1.

6.2 LÉKOVÉ INTERAKCE

Ridaforolimus je ve velké míře metabolizován cytochromem P4503A4 (CYP3A4) v játrech a je substrátem pro protichůdný transportér P-glykoprotein (PgP). Absorpce a následná eliminace ridaforolimu proto může být ovlivněna léky, které rovněž ovlivňují cesty CYP3A4 a PgP. Formální studie lékových interakcí se stentem EluNIR nebyly provedeny z důvodu omezené systémové expozice ridaforolimu uvolňovaného ze stentu EluNIR. Při rozhodování o zavedení stentu EluNIR u pacienta užívajícího lék se známou interakcí s ridaforolimem je však třeba věnovat náležitou pozornost možnosti systémových i lokálních interakcí léků v cévní stěně.

Ridaforolimus, pokud je předepsán jako perorální lék, může interagovat s inhibitory CYP3A4/PgP a nebo induktory CYP3A4/PgP. Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, mohou snižovat metabolismus ridaforolimu in vivo. Proto může současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 nebo PgP zvýšit koncentrace ridaforolimu v krvi. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 nebo PgP, mohou zvýšit metabolismus ridaforolimu in vivo, což se projeví snížením koncentrací ridaforolimu v krvi.

6.3 MUTAGENEZE, KARCINOGENITA A REPRODUKČNÍ TOXICITA

6.3.1 MUTAGENEZE

Mutagenní potenciál stentu EluNIR byl hodnocen ve třech samostatných testech na bakteriích a savčích buňkách. Potenciál reverzních mutací u kmenů *S. typhimurium* a *E. coli* byl hodnocen in vitro prostřednictvím standardního Amesova testu. Myší lymfomové buňky L5178Y/TK+/- byly rovněž použity pro in vitro hodnocení potenciálu indukovat dopředné mutace v lokusu thymidinkinázy (Tk). Nakonec byly potenciální klastogenní účinky stentu EluNIR stanoveny in vivo pomocí myšího mikrojaderného testu. V těchto studiích nebyl pozorován žádný důkaz mutagenního potenciálu.

6.3.2 KARCINOGENITA

Na stentu EluNIR nebylo provedeno formální testování karcinogenity. Karcinogenní potenciál stentu EluNIR je minimální na základě omezené doby uvolňování ridaforolimu, typů a množství přítomných materiálů a příznivých výsledků a výsledků testování mutagenize.

6.3.3 REPRODUKČNÍ TOXICITA

Na stentu EluNIR nebylo provedeno formální testování reprodukční toxicity. Potenciál reprodukční toxicity stentu EluNIR je minimální na základě omezené doby uvolňování ridaforolimu, typů a množství přítomných materiálů.

7 POTENCIÁLNÍ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY / KOMPLIKACE

Níže je uveden seznam možných nežádoucích účinků (např. komplikací) spojených s používáním koronárního stentového systému uvolňujícího ridaforolimus EluNIR.

Nežádoucí příhody (v abecedním pořadí), které mohou být spojeny s perkutánními koronárními a léčebnými postupy, při nichž se v nativních koronárních tepnách používají koronární stenty, zahrnují mimo jiné:

- komplikace v místě přístupu*,
- akutní infarkt myokardu,
- alergická reakce nebo přecitlivělost na součást stentu nebo kontrastní látku,
- aneuryzma,
- angina pectoris,
- úzkost,
- krvácivé komplikace, které mohou vyžadovat transfuze nebo chirurgické ošetření,
- potřeba CABG – urgentní nebo neurgentní,
- srdeční arytmie,
- srdeční selhání,
- srdeční tamponáda,
- srdeční šok,
- komplikace koronárních tepen**,
- smrt,
- zpožděná endotelizace,
- distální embolie,
- endokarditida,
- neschopnost zavést stent do zamýšleného místa,
- horečka nebo pyrogenní reakce,
- hypertenze,
- hypotenze,
- infekce,
- myokardiální ischemie,
- nevolnost a zvracení,
- palpitace,
- perforace srdce nebo velkých cév,
- perikardiální výpotek,
- plicní selhání,
- renální selhání,
- komprese stentu,
- nesprávné umístění/migrace/embolizace stentu,
- trombóza stentu
- mozková příhoda / cévní mozková příhoda (CVA) / tranzitorní ischemická ataka (TIA),
- vazovagální reakce,
- fibrilace komor,
- objemové přetížení.

* Zahrnuje arteriovenózní píštěl, hematom, infekci, poranění nervů, bolest, periferní ischemii, flebitidu, pseudoaneuryzma

** Zahrnuje náhlé uzavření, disekci, emboliu, poranění, perforaci, rupturu/posun plaku, restenózu, rupturu, spasmus, trombózu, totální okluzi

Expozice pacienta ridaforolimu se přímo odvíjí od celkové délky implantovaného stentu. Skutečné nežádoucí účinky / komplikace, které mohou být spojeny s použitím ridaforolimu v případech stentů uvolňujících léčivo (DES), nejsou zcela známy. Nežádoucí účinky, které byly spojeny s intravenózní injekcí ridaforolimu u lidí, zahrnují mimo jiné níže uvedené nežádoucí účinky. Tyto události vycházejí ze zkušeností s tímto léčivem v onkologických studiích fáze I/II prováděných společností Merck Sharp & Dohme Corp. a Ariad Pharmaceuticals Inc. Systémová expozice v reprezentativních studiích fáze I dosahovala koncentrací, které jsou 150 krát vyšší než koncentrace předpokládané u stentu EluNIR.

Potenciální nežádoucí příhody (AE) a nežádoucí účinky související s léčivý (ADE) systémové expozice ridaforolimu:

- anémie,
- anorexie,
- alopecie,
- zvýšená aspartátaminotransferáza,
- kreatinfosfokináza v krvi,
- zvýšená alkalická fosfatáza v krvi,
- zácpa,
- dehydratace,
- průjem,
- dysgeuzie,
- akneiformní dermatitida,
- febrilní neutropenie,
- únava,
- hyperglykemie,
- hypertriglyceridemie,
- hypokalemie,
- hypercholesterolemie,
- hypofosfatemie,
- leukopenie,
- zánět sliznice,
- nevolnost,
- porucha nehtu,
- pneumonie,
- pneumonitida,
- pyrexie,
- pruritus,
- parestezie,
- akutní renální selhání,
- vyrážka,
- stomatitida,
- trombocytopenie,
- zvracení,
- snížení hmotnosti.

Mohou se vyskytnout další potenciální nežádoucí příhody, které v tuto chvíli nelze předvídat.

8 INDIVIDUALIZACE LÉČBY

Před použitím stentového systému EluNIR je třeba u každého pacienta zvážit rizika a přínosy. Mezi faktory výběru pacientů, které je třeba posoudit, by mělo patřit posouzení rizika dlouhodobé protidestičkové léčby. Stentování se obecně neprovádí u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení (např. u pacientů s nedávno prodělanou gastritidou nebo vředovou chorobou), u kterých by byla antikoagulační léčba kontraindikována.

V kombinaci se stentem EluNIR by se měly používat protidestičkové léky. Viz také část 5.2 – *Opatření, Protidestičkový režim*, část 5.6 – *Opatření, Použití u zvláštních populací* a část 5.7 – *Opatření, Charakteristiky léze/cévy*.

Měly by být přezkoumány premorbidní stavy, které zvyšují riziko špatných počátečních výsledků nebo riziko urgentního odeslání k operaci bypassu (diabetes mellitus, renální selhání a těžká obezita).

8.1 PORADENSTVÍ A INFORMACE PRO PACIENTY

poskytování informací pacientům o tomto přípravku by měli lékaři probrat následující:

- probrat rizika spojená se zavedením stentu,
- probrat rizika spojená se stentem uvolňujícím ridaforolimus,
- probrat rizika předčasného ukončení protidestičkové léčby,
- probrat rizika pozdní trombózy stentu při použití DES u rizikovějších podskupin pacientů,
- probrat rizika/výhody pro konkrétního pacienta,
- probrat změny dosavadní životosprávy bezprostředně po zákroku a v dlouhodobém horizontu.

8.2 KLINICKÉ PŘÍNOSY

Stentový systém EluNIR™ prokázal vynikající klinické výsledky díky nízké míře trombózy stentu a selhání cílové léze (TLF), a po 12 měsících nebyl v široké populaci horší než jiný prodáváný prostředek, Medtronic Resolute, přičemž v dostupných klinických datech nebyly identifikovány žádné bezpečnostní signály, které by vzbuzovaly obavy.

9 JAK SE DODÁVÁ

Sterilní - Tento prostředek je sterilizován plyným ethylenoxidem a je nepyrogenní. Je určen pouze k jednorázovému použití. Neprovádějte opakovanou sterilizaci. Nepoužívejte, pokud je obal otevřený nebo poškozený. Použijte před datem expirace (datem spotřeby).

Obsah balení - jeden (1) koronární stentový systém uvolňující ridaforolimus EluNIR; jeden (1) nástroj na proplachování (přípevněný ke koronární obruči s koncovkou typu luer); jedna (1) karta stentového implantátu.

Skladování - Skladujte na suchém, tmavém a chladném místě. Nevymíjte z krabice, dokud nebude připraven k použití. Uchovávejte při teplotě do 25 °C (77 °F), s přípustnými krátkodobými výkyvy až do 40 °C (104 °F).

10 NÁVOD K OBSLUZE

10.1 KONTROLA PŘED POUŽITÍM

Před otevřením pečlivě zkontrolujte sterilní balení a zkontrolujte, zda není poškozena sterilní bariéra (sterilizační váček).

Nepoužívejte, pokud byla porušena celistvost sterilního obalu.

- Nepoužívejte po uplynutí data spotřeby.
- Roztrhněte fóliový váček a vyjměte vnitřní váček.

POZNÁMKA

Vnější povrch vnitřního sterilizačního váčku NENÍ sterilní.

Otevřete vnitřní sterilizační váček a aseptickou technikou přeneste nebo upusťte přípravek do sterilního pole.

- Před použitím stentového systému EluNIR jej opatrně vyjměte z obalu a zkontrolujte, zda není ohnutý, zalomený nebo jinak poškozený. Zkontrolujte, že stent nepřesahuje rentgenkontrastní značky balónku. **Nepoužívejte, pokud jsou patrné jakékoli závady.** Se stentem nemanipulujte ani se ho nedotýkejte prsty, protože by mohlo dojít k poškození povlaku, kontaminaci nebo uvolnění stentu z balónku.

POZNÁMKA

Pokud kdykoli během používání stentovacího systému EluNIR RX dojde k ohnutí nebo zalomení proximálního hřídele z nerezové oceli, katétr dále nepoužívejte.

10.2 POŽADOVANÉ MATERIÁLY

Níže je uveden seznam materiálů potřebných pro zákrok:

- Vhodné zaváděcí katetry. Viz tabulku 1 – *Popis koronárního stentového systému uvolňujícího ridaforolimus EluNIR*.
- 2–3 stříkačky (10–20 ml),
- 1 000 u / 500 ml sterilního heparinovaného fyziologického roztoku (HepNS),
- vodící drát o rozměrech 0,014" (0,36 mm) × 175 cm (minimální délka),
- otočný hemostatický ventil,
- kontrastní roztok naředěný heparinovaným fyziologickým roztokem v poměru 1 : 1,
- nafukovací zařízení,
- dilatační katétr k použití před rozvinutím,
- třicestný uzavírací kohout,
- utahovací zařízení,
- zavaděč vodícího drátu,
- vhodný arteriální návlek,
- vhodná antikoagulační a protidestičková léčiva.

10.3 HLÁŠENÍ INCIDENTŮ

V případě závažného incidentu souvisejícího s prostředkem EluNIR™ kontaktujte společnost Medinol na adrese **complainthandling@medinol.com** a podejte hlášení místnímu zdravotnickému orgánu.

10.4 PŘÍPRAVA

10.4.1 K VYJMUTÍ Z OBALU

POZNÁMKA

Fóliový váček není sterilní bariérou. Vnitřní váček s hlavičkou (sterilizační váček) uvnitř fóliového váčku je sterilní bariérou. Za sterilní považujte pouze obsah vnitřního váčku. Vnější povrch vnitřního sterilizačního váčku NENÍ sterilní.

1. Opatrně vyjměte zaváděcí systém z ochranné trubice. Při používání systému rychlé výměny (RX) dbejte, aby při vyjímání nedošlo k ohnutí nebo zalomení hypotuby.
2. Vyjměte upínací trn výrobku a ochranný plášť stentu tak, že uchopíte katétr těsně proximálně od stentu (v místě proximálního spojení balónku) a druhou rukou uchopíte chránič stentu a opatrně jej distálně vyjmete. Pokud při vyjímání upínacího trhu výrobku a ochranného pláště stentu pocítíte neobvyklý odpor, výrobek nepoužívejte a vyměňte ho za jiný kus. Postupujte podle postupu vrácení nepoužitého zařízení.

10.4.2 PROPLÁCHNUTÍ LUMEN VODICÍHO DRÁTU

Propláchněte lumen vodicího drátu roztokem HepNS pomocí nástroje na proplachování dodaného s výrobkem. Zasuňte nástroj na proplachování do hrotu katétru a proplachujte, dokud tekutina nevyteče z výstupního zářezu vodicího drátu.

POZNÁMKA

Při proplachování lumen vodicího drátu se vyhněte manipulaci se stentem, protože by mohlo dojít k narušení umístění stentu na balónku.

10.4.3 PŘÍPRAVA ZAVÁDĚCÍHO SYSTÉMU

1. Připravte si nafukovací zařízení / stříkačku se zředěnou kontrastní látkou.
2. Připevněte nafukovací zařízení / stříkačku k uzavíracímu kohoutu; ten připevněte k nafukovacímu portu výrobku. Při připojování nafukovacího zařízení / stříkačky neohýbejte hypotubu výrobku.
3. Hrotem namiřte směrem dolů a otočte zaváděcí systém do svislé polohy.
4. Otevřete přívod uzavíracího kohoutu do zaváděcího systému; vytvořte podtlak zatažením po dobu 30 sekund a poté uvolněte do neutrální polohy pro naplnění kontrastním médiem.
5. Zavřete přívod uzavíracího kohoutu do zaváděcího systému; vypusťte veškerý vzduch z nafukovacího zařízení / stříkačky.
6. Zopakujte kroky 3 až 5, dokud nevypustíte veškerý vzduch. Pokud bublinky přetrvávají, nepoužívejte výrobek.
7. Pokud jste použili stříkačku, připevněte k uzavíracímu kohoutu připravené nafukovací zařízení.
8. Otevřete přívod uzavíracího kohoutu do zaváděcího systému.
9. Ponechte v neutrální poloze.

POZNÁMKA

Při zavádění zaváděcího systému do cévy dbejte, aby nedošlo k působení podtlaku na zaváděcí systém. Mohlo by dojít k uvolnění stentu z balónku.

POZNÁMKA

Pokud je v hřideli vidět vzduch, zopakujte postup v části 10.4.3 – *Návod k obsluze, Příprava zaváděcího systému*, konkrétně kroky 3 až 5, čímž zabráníte nerovnoměrné expanzi stentu.

10.5 POSTUP ZAVEDENÍ

1. Připravte místo cévního přístupu podle standardních postupů.
2. Rozhodnutí o predilataci léze balónkem vhodné velikosti by mělo být provedeno s ohledem na charakteristiky pacienta a léze. **Pokud provádíte predilataci**, omezte podélnou délku predilatace balónkem PTCA, aby se zabránilo vzniku oblasti poškození cév, která by byla mimo hranice stentu EluNIR.
3. V případě dlouhých lézí nastavte velikost stentu tak, aby odpovídala průměru nejdistálnější části cévy.

POZNÁMKA

Pokud se u úzkých lézí rozhodujete mezi dvěma průměry stentu, zvolte stent s menším průměrem a nafoukněte ho.

4. Udržujte neutrální tlak na nafukovací zařízení připevněné k zaváděcímu systému. Co nejvíce otevřete otočný hemostatický ventil.
5. Zpětně nasadte zaváděcí systém na proximální část vodicího drátu, přičemž udržujte polohu vodicího drátu napříč cílovou lézí.
6. Opatrně posouvejte zaváděcí systém do zaváděcího katétru a přes vodicí drát k cílové lézi. Při používání systému rychlé výměny (RX) dbejte, aby hypotuba zůstala narovnaná. Před zaváděním stentového systému do koronární tepny zajistěte stabilitu zaváděcího katétru.

POZNÁMKA

Pokud před vystoupením stentu ze zaváděcího katétru pocítíte neobvyklý odpor, nepokoušejte se průchod dokončit silou. Odpor může indikovat problém a použití nadměrné síly může vést k poškození nebo vysunutí stentu. Zachovejte umístění vodicího drátu napříč lézí a vyjměte zaváděcí systém a zaváděcí katétr jako jeden celek.

7. Posouvejte zaváděcí systém přes vodicí drát do cílové léze s použitím přímé fluoroskopické vizualizace. Pomocí rentgenkontrastních značek balónku umístěte sten napříč lézí. Potvrďte pozici stentu pomocí angiografie. Pokud pozice stentu není optimální, opatrně pozici změňte nebo ho vyjměte (viz část 5.12 – Opatření, Vyjmutí stentového systému). Značky balónku indikují okraje stentu i ramena balónku. Stent nerozšiřujte, pokud není správně umístěn v cílové lézi.

POZNÁMKA

Pokud je před rozvinutím nutné vyjmout stentový systém, ujistěte se, že je zaváděcí katétr v sousedě poloze vůči systému pro zavádění stentů, a opatrně zasuňte systém pro zavádění stentů do zaváděcího katétru. Pokud kdykoli během vytahování stentu směrem k zaváděcímu katétru pocítíte neobvyklý odpor, je třeba vyjmout systém pro zavádění stentů a zaváděcí katétr jako jeden celek. To by mělo být provedeno za přímé vizualizace pomocí fluoroskopie.

8. Utáhněte otočný hemostatický ventil. Nyní je stent připraven k rozvinutí

10.6 POSTUP ROZVINUTÍ

1. Před rozvinutím znovu zkontrolujte správnou polohu stentu vzhledem k cílové lézi pomocí rentgenkontrastních značek balónku.
2. Stent pomalu rozvíňte zvyšováním tlaku v zaváděcím systému v krocích po 2 atm každých 5 sekund, dokud se stent zcela neroztáhne. Plně stent roztáhněte nafouknutím na minimálně jmenovitý tlak. V praxi se obvykle při počátečním rozvinutí používá tlak, který umožní zvýšit vnitřní průměr na přibližně 1,1násobek průměru referenční cévy.
3. V případě dlouhých lézí nastavte velikost stentu tak, aby odpovídala průměru nejdistálnější části cévy, a následně roztáhněte stent alespoň na jmenovitý tlak. Zachovejte tlak po dobu 30 sekund. V případě potřeby je možné zaváděcí systém znovu natlakovat nebo zvýšit tlak tak, aby bylo zajištěno úplné přichycení stentu ke stěně tepny.
4. Zachovejte tlak po dobu 30 sekund, aby se stent zcela roztáhnul. Pro správné posouzení optimálního průměru stentu ve srovnání s proximálním a distálním průměrem nativní koronární tepny (průměr referenční cévy) je třeba použít fluoroskopickou vizualizaci během roztahování stentu. Optimální roztáhnutí stentu a správné přichycení vyžaduje, aby byl stent v plném kontaktu s arteriální stěnou.

POZNÁMKA

V části 10.7 – *Postup vyjmutí* najdete pokyny k vyjmutí systému pro zavádění stentů.

5. V případě potřeby je možné zaváděcí systém znovu natlakovat nebo zvýšit tlak tak, aby bylo zajištěno úplné přichycení stentu ke stěně tepny.

POZNÁMKA

Nepřekračujte jmenovitý tlak roztržení (RBP) uvedený na štítku výrobku – 18 atm (1824 kPa)

6. Plně pokryjte celou lézi a oblast ošetřenou balónkem (včetně disekcí) stentem EluNIR, aby bylo zajištěno dostatečné pokrytí zdravé tkáně proximálně i distálně od léze.
7. Vypusťte balónek tak, že na nafukovací zařízení vyvinete podtlak zatažením po dobu 30 sekund. Před pokusem o přemístění zaváděcího systému se ujistěte, že byl balónek zcela vyprázdněn. Pokud při vyjímání systému pro zavádění stentů pocítíte neobvyklý odpor, věnujte zvláštní pozornost pozici zaváděcího katétru.

POZNÁMKA

V části 10.7 – *Postup vyjmutí* najdete pokyny k vyjmutí systému pro zavádění stentů.

8. Potvrďte polohu a rozvinutí stentu pomocí standardních angiografických postupů. Pro dosažení optimálních výsledků by měl být stentem pokryt celý stenózaný úsek tepny. Pro správné posouzení optimálního průměru roztaženého stentu ve srovnání s proximálními a distálními průměry koronární tepny je třeba použít fluoroskopickou vizualizaci během roztahování stentu. Optimální roztáhnutí vyžaduje, aby byl stent v plném kontaktu se stěnou tepny. Kontakt stentu se stěnou by měl být ověřen běžnou angiografií nebo intravaskulárním ultrazvukovým vyšetřením (IVUS).
9. Pokud velikost rozvinutého stentu stále neodpovídá průměru referenční cévy, je možné stent dále rozšířit pomocí většího balónku. Pokud počáteční angiografický pohled ukazuje, že velikost není optimální, je možné stent dále rozšířit pomocí nízkoprofilového, vysokotlakového, nekompliantního balónkového katétru. Pokud to bude vyžadováno, měl by být stentovaný segment znovu opatrně překřížen prolapsovaným vodicím drátem, aby se předešlo narušení geometrie stentu. **Rozvinuté stenty neponechávejte v nedostatečně rozvinutém stavu.**

UPOZORNĚNÍ

Nerozvíjejte stent nad rámec následujících limitů:

JMENOVITÝ PRŮMĚR STENTU	LIMITY ROZVINUTÍ
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 POSTUP VYJMUTÍ

10.7.1 VYTAŽENÍ KATÉTRU PRO ZAVÁDĚNÍ STENTŮ Z ROZVINUTÉHO STENTU:

1. Vypusťte balóněk tak, že na nafukovací zařízení vyvinete podtlak zatažením. Vypouštění větších a delších balónků trvá déle (až 30 sekund) než vypouštění menších a kratších balónků. Při fluoroskopii potvrďte vyprázdnění balónku a počkejte dalších 10–15 sekund.
2. Nastavte v nafukovacím zařízení podtlak nebo neutrální tlak.
3. Stabilizujte polohu zaváděcího katétru těsně před koronárním ústím a ukotvěte jej na místě. Zajistěte umístění vodícího drátu napříč segmentem stentu.
4. Pomalým a rovnoměrným tlakem opatrně vyjměte systém pro zavádění stentů.
5. Zkontrolujte dostatečné utěsnění hemostatického ventilu.

Pokud během vytahování katétru pro zavádění stentů pocítíte odpor, použijte následující kroky ke zlepšení převinutí balónku:

- Balónek znovu nafoukněte na jmenovitý tlak.
- Zopakujte výše uvedené kroky 1 až 5.

10.7.2 VYJMUTÍ SYSTÉMU PRO ZAVÁDĚNÍ STENTŮ PO ZAVEDENÍ STENTU – POTVRZENÍ ROZVINUTÍ STENTU:

1. Potvrďte polohu a rozvinutí stentu pomocí standardních angiografických postupů. Pro dosažení optimálních výsledků by měl být stentem pokryt celý stenózovaný úsek tepny. Pro správné posouzení optimálního průměru roztaženého stentu ve srovnání s proximálními a distálními průměry koronární tepny je třeba použít fluoroskopickou vizualizaci během roztahování stentu. Optimální roztáhnutí vyžaduje, aby byl stent v plném kontaktu se stěnou tepny. Kontakt stentu se stěnou by měl být ověřen běžnou angiografií nebo intravaskulárním ultrazvukovým vyšetřením (IVUS).
2. Pokud je k pokrytí léze a oblasti ošetřené balónkem zapotřebí více než jeden stent EluNIR, v zájmu zabránění vzniku restenózy v mezeře se doporučuje zajistit, aby se stenty přiměřeně překrývaly.
3. Aby se zajistilo, že mezi stenty nebudou žádné mezery, měly by být značkovací pásky balónku druhého stentu EluNIR před expanzí umístěny uvnitř rozvinutého stentu.
4. Vyhodnoťte stentovanou oblast opětovnou kontrolou polohy stentu a provedením angiografických postupů. Nafukování opakujte, dokud nedosáhnete optimálního rozvinutí stentu. Pokud je nutné provést dodatečné rozvinutí, ujistěte se, že konečný průměr stentu odpovídá průměru referenční cévy. **Ujistěte se, že je stěna stentu v kontaktu se stěnou tepny.**

10.8 DILATACE SEGMENTŮ STENTU PO ROZVINUTÍ

1. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k zajištění toho, aby stent nebyl dilatován nedostatečně.
2. Pokud velikost rozvinutého stentu stále neodpovídá průměru cévy, nebo pokud nebyl zajištěn úplný kontakt se stěnou cévy, je možné stent dále rozšířit pomocí většího balónku. To se provádí provést pomocí nízkoprofilového, vysokotlakého a nekompliantního balonkového katétru. Pokud to bude vyžadováno, měl by být stentovaný segment znovu opatrně překřížen prolapsovaným vodícím drátem, aby se předešlo uvolnění stentu. Balónek by měl být vycentrován uvnitř stentu a neměl by přesahovat mimo stentovanou oblast.

UPOZORNĚNÍ

Nerozvíjejte stent nad rámec limitů rozvinutí uvedených v části 10.6-9.

11 PROHLÁŠENÍ O OPAKOVANÉM POUŽITÍ

Nepoužívejte, pokud je sterilní bariéra poškozená.

Pokud zjistíte poškození, kontaktujte svého zástupce společnosti Medinol.

K použití pouze u jednoho pacienta.

Opakovaně nepoužívejte, nepracovávajte ani nesterilizujte.

Bezpečná likvidace

Po použití zlikvidujte produkt a balení v souladu s nemocničními, administrativními nebo místními předpisy..

12 ZŘEKnutí SE ZÁRUKY A OMEZENÍ OPRAVNÝCH PROSTŘEDKŮ

Na produkty Medinol popsané v této publikaci se nevztahuje žádná výslovná ani předpokládaná záruka, včetně, avšak nikoliv výhradně, jakékoli předpokládané záruky prodejnosti nebo vhodnosti pro určitý účel. Společnost Medinol v žádném případě nenese odpovědnost za jakékoli přímé, náhodné nebo následné škody, kromě těch, které jsou výslovně stanoveny zvláštními právními předpisy. Žádná osoba není oprávněna zavazovat společnost Medinol k jakýmkoli prohlášením nebo zárukám s výjimkou těch, které jsou výslovně uvedeny v tomto dokumentu.

Popisy nebo specifikace v tištěných materiálech společnosti Medinol včetně této publikace slouží pouze k obecnému popisu výrobku v době výroby a nepředstavují žádnou výslovnou záruku.

Společnost Medinol nenese odpovědnost za jakékoli přímé, náhodné nebo následné škody vzniklé v důsledku opětovného použití produktu. EluNIR je ochranná známka společnosti Medinol Ltd.

Produkty společnosti Medinol jsou chráněny jedním nebo více předloženými a vydanými evropskými a americkými patenty.

TABLE DES MATIÈRES

19

SYMBOLES UTILISÉS SUR LES ÉTIQUETTES

1 DESCRIPTION DU PRODUIT

- 1.1 DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU DISPOSITIF
- 1.2 DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU MÉDICAMENT

2 MODE D'EMPLOI

3 CONTRE-INDICATIONS

4 AVERTISSEMENTS

5 MISES EN GARDE

- 5.1 MISES EN GARDE GÉNÉRALES
- 5.2 TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE
- 5.3 UTILISATION DE PLUSIEURS ENDOPROTHÈSES
- 5.4 UTILISATION EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES PROCÉDURES
- 5.5 CURIETHÉRAPIE
- 5.6 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES
- 5.7 CARACTÉRISTIQUES DE LA LÉSION/DU VAISSEAU
- 5.8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- 5.9 INFORMATIONS DE SÉCURITÉ CONCERNANT L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)
- 5.10 MANIPULATION DE L'ENDOPROTHÈSE
- 5.11 POSE DE L'ENDOPROTHÈSE

20

21

22

6 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT

- 6.1 MÉCANISME D'ACTION
- 6.2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- 6.3 MUTAGÈSE, CARCINOGENICITÉ ET TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION

7 COMPLICATIONS/ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES POTENTIELS

8 PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

- 8.1 CONSEIL ET INFORMATION DU PATIENT
- 8.2 AVANTAGES CINIQUES

9 CONDITIONNEMENT

10 GUIDE DE L'UTILISATEUR

- 10.1 INSPECTION AVANT UTILISATION
- 10.2 MATÉRIELS REQUIS
- 10.3 SIGNALEMENT D'INCIDENTS
- 10.4 PRÉPARATION
- 10.5 PROCÉDURE D'INSERTION
- 10.6 PROCÉDURE DE DÉPLOIEMENT
- 10.7 PROCÉDURE DE RETRAIT
- 10.8 DILATATION DE SEGMENTS DE L'ENDOPROTHÈSE POST-DÉPLOIEMENT

23

24

25

11 DÉCLARATION DE MISE EN GARDE CONCERNANT LA RÉUTILISATION

12 EXCLUSION DE GARANTIE ET LIMITATION DES RECOURS

SYMBOLES UTILISÉS SUR LES ÉTIQUETTES ET LES EMBALLAGES

	Fabricant		DI min. du cathéter de guidage
	Date de fabrication		Diamètre
	Représentant autorisé dans la Communauté européenne		Pression du ballonnet
	Consulter le mode d'emploi		Pression nominale
	Ne pas utiliser si l'emballage est abîmé		Pression de rupture nominale
	Garder au sec		Ne pas dépasser la pression de rupture nominale
	Garder à l'abri du soleil		Référence catalogue
	Stérilisé à l'oxyde d'éthylène		Numéro de lot
	Ne pas réutiliser		Dispositif médical
	EXP		Identification unique du dispositif
	Compatible RM sous conditions		25 °C / 77 °F avec passages transitoires jusqu'à 40 °C / 104 °F autorisés
	Ne pas restériliser		Système de barrière stérile unique avec deux emballages de protection à l'extérieur
	Il contient une substance médicamenteuse		Système de barrière stérile unique avec l'emballages de protection à l'extérieur
	Non fabriqué à l'aide de latex d'élastomère-caoutchouc naturel		Système de barrière stérile unique
	Apyrogène		

MODE D'EMPLOI

Système EluNIR™ d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus

Le système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus (EluNIR) est fourni stérile et est à usage unique.

1 DESCRIPTION DU PRODUIT

Le système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus (EluNIR™) est un produit à usage unique associant un dispositif et un médicament, comportant les composants suivants : une endoprothèse coronaire et son système d'insertion, ainsi qu'un médicament (formulation de ridaforolimus revêtant le polymère). Les caractéristiques du système d'endoprothèse EluNIR sont décrites au Tableau 1.

TABLEAU 1 - DESCRIPTION DU SYSTÈME EluNIR D'ENDOPROTHÈSE CORONAIRE À ÉLUTION DE RIDAFOROLIMUS

LONGUEURS D'ENDOPROTHÈSE DISPONIBLES (mm)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
DIAMÈTRES D'ENDOPROTHÈSE DISPONIBLES (mm)	2,25*, 2,5*, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0	
MATÉRIAU DE L'ENDOPROTHÈSE	Chrome de cobalt (CoCr) L-605 de qualité médicale, recuit, ASTM F90	
COMPOSANTS DU MÉDICAMENT	Revêtement de polymères chargés de ridaforolimus, dans une formulation appliquée à l'ensemble de la surface de l'endoprothèse à une dose d'environ 1,1 µg/mm²	
LONGUEUR UTILE DU SYSTÈME D'INSERTION	140 cm	
CONCEPTION DU SYSTÈME D'INSERTION	Port d'accès unique à la lumière de gonflage ; l'encoche de sortie du fil-guide (port d'échange rapide) se situe à 30 cm de l'extrémité distale ; conçue pour des fils-guides ≤ 0,36 mm	
SYSTÈME D'INSERTION DE L'ENDOPROTHÈSE	Ballonnet gonflable portant deux marqueurs radio-opaques pour indiquer le positionnement du ballonnet et la longueur de l'endoprothèse déployée	
PRESSION DE GONFLAGE DU BALLONNET	Pression nominale : Pour un diamètre de 2,25 mm: 8 atm (811 kPa) Pour les diamètres de 2,5-4,0 mm: 10 atm (1013 kPa) Pression de rupture nominale (RBP), pour tous les diamètres: 18 atm (1824 kPa)	
DIAMÈTRE INTÉRIEUR MINIMUM DU CATHÉTER DE GUIDAGE	≥5F (1,42 mm)	
DIAMÈTRE EXTÉRIEUR DE LA TUBULURE DU CATHÉTER	Proximal	2,1 F (0,69 mm)
	Distal	2,7 F (0,90 mm) pour les produits de 8 à 28 mm de long
		2,9 F (0,97 mm) pour les produits de 33 à 44 mm de long

* Les endoprothèses de 2,25 mm et de 2,5 mm de diamètre du système EluNIR™ sont disponibles pour une longueur de 33 mm maximum.

1.1 DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU DISPOSITIF

Le dispositif du système d'endoprothèse EluNIR™ se compose d'une endoprothèse coronaire en élution du ridaforolimus prémontée sur un système d'insertion d'échange rapide. Les endoprothèses sont fabriquées en alliage à base de cobalt et revêtues d'un mélange médicament/polymère, constitué d'un polymère PBMA (polyméthacrylate de n-butyle), d'un polymère CarboSil® 20 55D et de ridaforolimus, le principe pharmaceutique actif (API). Les endoprothèses EluNIR ont une densité médicamenteuse de 1,1 µg/mm². Le système d'insertion EluNIR™ permet d'introduire l'endoprothèse par le système vasculaire coronaire et, une fois qu'elle est à l'endroit désiré, il la déploie par gonflement du ballonnet. Le cathéter est recouvert d'une couche hydrophile à la surface de la tubulure distale.

1.2 DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU MÉDICAMENT

Le revêtement de l'endoprothèse EluNIR™ se compose d'un mélange revêtant le polymère (PBMA [polyméthacrylate de n-butyle] et CarboSil® 20 55D [substances inactives]) et du ridaforolimus, le principe pharmaceutique actif (API).

2 MODE D'EMPLOI

Le système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus est indiqué pour l'amélioration du diamètre luminal coronaire chez les patients atteints d'une maladie cardiaque symptomatique due à des lésions de novo d'une longueur ≤42 mm dans des artères coronaires natives d'un diamètre de référence compris entre 2,25 mm et 4,25 mm.

3 CONTRE-INDICATIONS

La pose d'une endoprothèse dans une artère coronaire est généralement contre-indiquée chez les types de patients suivants :

- Patients ne pouvant pas recevoir le traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire recommandé
- Patients dont la lésion est considérée comme incompatible avec un gonflement complet du ballonnet d'angioplastie ou un placement correct de l'endoprothèse ou du système d'insertion.
- Patients hypersensibles ou allergiques à l'aspirine, à l'héparine, au clopidogrel, à la ticlopidine, à des médicaments tels que le ridaforolimus ou similaire, ou à tout autre analogue ou dérivé, aux polymères, au cobalt, au chrome, au nickel, au molybdène ou aux produits de contraste.

4 AVERTISSEMENTS

- Vérifier que l'emballage intérieur n'a pas été ouvert ni endommagé, car cela indiquerait une rupture de la barrière stérile.
- L'utilisation de ce dispositif est associée à des risques de thrombose, de complications vasculaires et/ou d'événements hémorragiques.
- Ce produit ne doit pas être utilisé chez les patients qui ne sont pas susceptibles de suivre le traitement antiplaquettaire recommandé.

5 MISES EN GARDE

5.1 MISES EN GARDE GÉNÉRALES

- L'implantation de l'endoprothèse ne doit être réalisée que par des médecins dûment formés.
- Une resténose ultérieure peut nécessiter une nouvelle dilatation du segment artériel qui contient l'endoprothèse. Nous disposons actuellement de peu de données concernant les conséquences à long terme de la dilatation répétée de l'endoprothèse.
- Il convient d'évaluer les risques et bénéfices chez les patients présentant une réaction sévère au produit de contraste.
- Les patients présentant une hypersensibilité connue aux composants du produit (substrat de l'endoprothèse, polymère(s), médicament) peuvent souffrir d'une réaction allergique à cet implant.
- Ne pas exposer ni enduire le produit de solvants organiques tels que l'alcool.
- Il convient de veiller à contrôler l'extrémité du cathéter de guidage pendant l'insertion et le déploiement de l'endoprothèse et le retrait du ballonnet. Afin d'éviter tout mouvement du cathéter de guidage dans le vaisseau, qui pourrait entraîner une lésion artérielle, confirmer visuellement le dégonflage complet du ballonnet par fluoroscopie avant de retirer le système d'insertion de l'endoprothèse.
- La thrombose de l'endoprothèse est un événement peu fréquent qui est couramment associé à un infarctus du myocarde (IM) ou au décès.
- Lorsque des endoprothèses à élution de médicament (EEM) sont utilisées de manière non conforme au mode d'emploi, l'issue pour le patient peut différer des résultats observés lors des essais cliniques sur le système EluNIR.
- En comparaison avec une utilisation conforme au mode d'emploi, l'utilisation d'EEM chez des patients et pour des lésions hors indications, notamment en présence d'une anatomie plus tortueuse, peut présenter un risque accru d'événements indésirables, notamment une thrombose ou une embolisation de l'endoprothèse, un IM ou le décès.

5.2 TRAITEMENT ANTIPLAQUETTAIRE

Il a été démontré qu'un double traitement antiplaquettaire [DTAP] utilisant un traitement combiné d'aspirine avec un inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y12 après une intervention coronarienne percutanée (ICP) réduit le risque de thrombose de l'endoprothèse et de cardiopathies ischémiques mais qu'il accroît le risque de complications hémorragiques.

Afin de réduire le risque de thrombose, un inhibiteur de P2Y12 (à savoir, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelol), doit être prescrit après l'intervention. De l'aspirine doit être administrée conjointement avec l'inhibiteur de P2Y12, puis cette administration doit être poursuivie indéfiniment afin de réduire le risque de thrombose.

La durée optimale du DTAP (et plus particulièrement en cas d'association d'un inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y12 et d'aspirine) suite à l'implantation d'une EEM est inconnue. En outre, une thrombose de l'EEM peut encore se produire en dépit de la poursuite du traitement. Il est très important que le patient se conforme aux recommandations antiplaquettaires après l'intervention.

Afin de réduire le risque de thrombose, il est fortement recommandé au médecin traitant de consulter les recommandations de la Société européenne de cardiologie en matière de traitement antiplaquettaire, ainsi que les recommandations pour l'ICP d'AHA/d'ACC/de SCAI concernant la démarche à suivre avant et après l'intervention.

Chez certains patients présentant un risque plus élevé d'hémorragie, il peut être raisonnable d'interrompre ou d'abandonner le traitement par inhibiteur de P2Y12 après 3 mois.

Les décisions quant à la durée du DTAP seront prises de préférence au cas par cas et devront intégrer un jugement clinique, une évaluation des bénéfices et des risques, ainsi que le bien-être du patient.

Une interruption ou un arrêt prématuré du médicament antiplaquettaire prescrit pourrait accroître le risque de thrombose de l'endoprothèse, d'IM ou de décès.

5.3 UTILISATION DE PLUSIEURS ENDOPROTHÈSES

L'exposition d'un patient au médicament et aux polymères est proportionnelle au nombre et à la longueur totale des endoprothèses implantées. Lors des études cliniques pivots sur le système EluNIR, la longueur totale de pose d'endoprothèse par patient était limitée à 100 mm.

5.4 UTILISATION EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES PROCÉDURES

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de dispositifs d'athérectomie mécanique (cathéters d'athérectomie directionnelle, cathéters d'athérectomie rotative) ou de cathéters d'angioplastie laser en association avec l'implantation d'une endoprothèse EluNIR n'ont pas été établies.

5.5 CURIETHÉRAPIE

La sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse EluNIR n'ont pas été évaluées chez des patients ayant préalablement subi une curiethérapie liée à une resténose intra-endoprothèse ou de la lésion cible.

5.6 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

5.6.1 GROSSESSE

L'endoprothèse EluNIR n'a pas été testée chez la femme enceinte ni chez l'homme envisageant de concevoir des enfants. Ses effets sur le fœtus en développement n'ont pas été étudiés. Une contraception efficace doit être mise en place avant l'implantation d'une endoprothèse EluNIR et poursuivie pendant un an après l'implantation. Bien qu'il n'existe aucune contre-indication, les risques et les effets sur la reproduction sont encore inconnus.

5.6.2 ALLAITEMENT

Il convient de prendre une décision concernant l'arrêt éventuel de l'allaitement avant l'implantation de l'endoprothèse, en tenant compte de l'importance de cette dernière pour la mère.

5.6.3 USAGE PÉDIATRIQUE

La sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse EluNIR chez des patients pédiatriques n'ont pas été établies. Il est déconseillé d'utiliser le système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus chez les enfants.

5.6.4 USAGE GÉRIATRIQUE

La sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse EluNIR lors d'études cliniques ont permis de conclure qu'elle pouvait être utilisée chez des patients gériatriques sans limite d'âge.

5.7 CARACTÉRISTIQUES DE LA LÉSION/DU VAISSEAU

La sécurité et l'efficacité de l'endoprothèse EluNIR n'ont pas été établies dans les populations de patients présentant les paramètres cliniques suivants :

- Thrombus occlusif et/ou nécessitant une thrombectomie dans un vaisseau cible
- Diamètres de référence de l'artère coronaire <2,25 mm ou >4,25 mm
- Lésions du tronc coronaire gauche non protégé > 30 % ou intervention prévue sur le tronc coronaire gauche non protégé
- Lésions ostiales IVA ou CX (pose d'une endoprothèse dans tout segment atteint à moins de 5 mm du tronc coronaire gauche non protégé)
- Pose d'une endoprothèse prévue dans des lésions situées dans plus de deux (2) artères coronaires majeures (deux des artères IVA, CX, ACD) et leurs branches respectives (la bissectrice est définie comme une branche de l'artère CX)
- Pose d'une endoprothèse prévue dans plus de deux lésions par vaisseau (deux lésions distantes de moins de 10 mm et pouvant être couvertes par une seule endoprothèse sont considérées comme une seule lésion)
- Lésions de bifurcation avec implantation prévue d'une double endoprothèse
- Infarctus du myocarde aigu (STEMI) récent
- Pose d'une endoprothèse dans des lésions dues à une resténose d'une EEM

5.8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Voir section 6.2 - Informations sur le médicament, interactions médicamenteuses.

Plusieurs médicaments sont connus pour influencer le métabolisme du ridaforolimus, et d'autres interactions médicamenteuses sont également possibles. Le ridaforolimus est un substrat du cytochrome P4503A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (PgP). L'absorption du ridaforolimus et son élimination ultérieure peuvent être influencées par les médicaments qui affectent ces voies. Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été effectuée sur l'endoprothèse EluNIR (voir section 6.2 - Informations sur le médicament, interactions médicamenteuses), car l'exposition systémique au ridaforolimus en élution provenant d'une endoprothèse EluNIR est limitée. Il convient donc de tenir compte des interactions médicamenteuses locales et systémiques possibles dans la paroi du vaisseau lorsque l'on envisage de poser l'endoprothèse EluNIR chez un patient traité par un médicament présentant une interaction connue avec le ridaforolimus ou de traiter un patient ayant récemment reçu une endoprothèse EluNIR avec un médicament de ce type.

5.9 INFORMATIONS DE SÉCURITÉ CONCERNANT L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)



Des tests non cliniques ont démontré que l'endoprothèse EluNIR était compatible RM sous conditions en présence d'une endoprothèse unique ou d'endoprothèses superposées d'une longueur maximale de 120 mm. Un patient possédant un implant de cette gamme peut passer un examen par RM en toute sécurité dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 et 3 tesla uniquement
- Champ magnétique à gradient spatial maximum de 3 000 gauss/cm (30 T/m) ou moins
- Débit d'absorption spécifique (DAS) moyen pour tout le corps rapporté pour le système de RM de 2 W/kg maximum en mode de fonctionnement normal

Dans les conditions d'examen définies, l'endoprothèse EluNIR devrait entraîner une hausse de température maximum de 3 °C au bout de 15 minutes d'examen continu (par séquence d'impulsions).

Lors de tests non cliniques, l'artéfact d'image provoqué par l'endoprothèse EluNIR s'étend à environ 8 mm de cette dernière en cas d'imagerie avec une séquence d'impulsions en écho de gradient et un système de RM de 3 tesla. L'artéfact occulte la lumière du dispositif.

5.10 MANIPULATION DE L'ENDOPROTHÈSE

- **Chaque endoprothèse est à usage unique.** Ne pas restériliser ni réutiliser ce dispositif. Tenir compte de la date de péremption (EXP) mentionnée sur l'étiquette.
- **La poche en aluminium ne constitue pas une barrière stérile.** Cette dernière est formée par le sachet interne qui est situé à l'intérieur de cette poche. **Seul le contenu du sachet de stérilisation interne doit être considéré comme stérile. La surface extérieure de ce sachet n'est PAS stérile.**
- **Ne pas détacher l'endoprothèse du système d'insertion.** Cela pourrait endommager l'endoprothèse et/ou entraîner son embolisation. Ces composants sont conçus pour fonctionner ensemble en tant que système.
- Le système d'insertion ne doit pas être utilisé avec d'autres endoprothèses.
- Il convient de veiller à ne pas manipuler ni déplacer l'endoprothèse sur le ballonnet, en particulier pendant le déballage du système d'insertion, son placement sur le fil-guide et sa progression dans l'adaptateur de valve hémostatique rotative et dans le raccord du cathéter de guidage. Une manipulation, p. ex. faire rouler l'endoprothèse montée à l'aide des doigts, peut détacher l'endoprothèse du ballonnet du système d'insertion et la déloger.
- Lors du chargement du cathéter sur le fil-guide, soutenir suffisamment les segments de la tubulure.
- **Éviter de manipuler ou de toucher l'endoprothèse avec les doigts,** car cela peut endommager le revêtement, contaminer ou déloger l'endoprothèse du ballonnet d'insertion.
- N'utiliser que la méthode de gonflage du ballonnet appropriée (voir section 10.4.3 - Guide de l'utilisateur, préparation du système d'insertion). Ne pas utiliser d'air ni d'autre gaz pour gonfler le ballonnet, car cela pourrait entraîner un gonflage inégal et donc un déploiement difficile de l'endoprothèse.

5.11 POSE DE L'ENDOPROTHÈSE

5.11.1 PRÉPARATION DE L'ENDOPROTHÈSE

- **Ne préparer ou prégonfler le système d'insertion avant le déploiement de l'endoprothèse que conformément aux instructions.** Utiliser la technique de purge du ballonnet décrite à la section 10.4.3 - Guide de l'utilisateur, préparation du système d'insertion.
- **Lors de l'introduction du système d'insertion dans le vaisseau, ne pas induire de pression négative sur le système d'insertion.** Cela pourrait déloger l'endoprothèse du ballonnet.
- Utiliser des cathéters de guidage dont la taille de lumière est adaptée à l'introduction du système d'insertion de l'endoprothèse (voir section 1.0 - Description du produit).

5.11.2 IMPLANTATION DE L'ENDOPROTHÈSE

- La décision de pré-dilater la lésion à l'aide d'un ballonnet de taille appropriée doit être mûrement réfléchie et tenir compte des caractéristiques du patient et de la lésion. Les essais cliniques pivots sur le système EluNIR ont démontré que, dans des conditions d'utilisation réelles, la pose directe de l'endoprothèse EluNIR chez des patients traités pour une lésion unique, sans angioplastie différée, était sans danger.
- Ne pas déployer l'endoprothèse si elle n'est pas correctement positionnée dans le vaisseau (voir section 5.12 - Mises en garde, retrait du système d'endoprothèse).
- L'implantation d'une endoprothèse peut entraîner une dissection du vaisseau distal et/ou proximal par rapport au segment dans lequel l'endoprothèse a été posée et donc une occlusion aiguë du vaisseau nécessitant une intervention supplémentaire (pontage de l'artère coronaire (PAC), dilatation accrue, pose d'endoprothèses supplémentaires ou autre).
- Lors du traitement de plusieurs lésions, envisager de poser une endoprothèse dans la lésion distale avant la lésion proximale. Procéder dans cet ordre évite de devoir traverser l'endoprothèse proximale lors de la pose de l'endoprothèse distale et réduit donc les risques de délogement.
- L'expansion accrue d'une endoprothèse déployée peut entraîner une dissection limitant la circulation. Ce phénomène peut être traité par l'implantation d'une autre endoprothèse. En cas d'implantation de plusieurs endoprothèses, leurs extrémités doivent légèrement se superposer.
- La pose d'endoprothèses peut compromettre la perméabilité des branches latérales.
- **Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (PRN) indiquée sur l'étiquette du produit.** La pression du ballonnet doit être vérifiée pendant son gonflage. L'application de pressions supérieures à celles indiquées sur l'étiquette peut entraîner une rupture du ballonnet avec risque de lésion artérielle et de dissection. Le diamètre intérieur de l'endoprothèse doit être égal à environ 1,1 fois le diamètre de référence du vaisseau.
- Une endoprothèse non déployée peut être rétractée une seule fois dans le cathéter de guidage. Une endoprothèse non déployée ne doit pas être réintroduite dans l'artère une fois qu'elle a été rétractée dans le cathéter de guidage. Il ne faut effectuer aucun mouvement ultérieur d'entrée et de sortie par l'extrémité distale du cathéter de guidage, car l'endoprothèse peut être endommagée lorsqu'elle est rétractée non déployée dans le cathéter de guidage.
- En présence d'une **résistance à tout moment** pendant l'accès à la lésion ou lors du retrait du système d'insertion avant l'implantation de l'endoprothèse, le système doit être retiré conformément aux instructions de la section 5.12 - Mises en garde, retrait du système d'endoprothèse.
- Des méthodes de retrait de l'endoprothèse (p. ex., utilisation de fils supplémentaires, d'anses et/ou de pinces) peuvent entraîner un traumatisme supplémentaire du système vasculaire coronaire et/ou du site d'accès vasculaire. Les complications peuvent inclure hémorragie, hématome, pseudo-anévrisme ou perforation de vaisseau.
- Bien que le ballonnet du système d'insertion de l'endoprothèse soit suffisamment solide pour déployer l'endoprothèse sans rompre, une déchirure circonférentielle du ballonnet distale par rapport à l'endoprothèse et survenant avant son déploiement complet peut entraîner une fixation du ballonnet à l'endoprothèse. Il devra alors être retiré chirurgicalement. En cas de rupture du ballonnet, il doit être retiré et, au besoin, un nouveau cathéter de dilatation doit être placé par-dessus le fil-guide afin d'achever le déploiement de l'endoprothèse.
- Vérifier que des endoprothèses ont été posées sur l'ensemble du site de la lésion/dissection, sans laisser d'espace entre elles.
- Ne pas faire pivoter le cathéter de plus d'un (1) tour complet.
- En cas de réinsertion du cathéter, rincer préalablement la lumière du fil-guide.

5.12 RETRAIT DU SYSTÈME D'ENDOPROTHÈSE

5.12.1 RETRAIT DU SYSTÈME D'INSERTION DE L'ENDOPROTHÈSE AVANT SON DÉPLOIEMENT

Si le retrait d'un système d'endoprothèse est requis avant son déploiement, veiller à ce que le cathéter de guidage soit placé de manière coaxiale par rapport au système d'insertion et retirer délicatement ce dernier dans le cathéter de guidage. En présence d'une résistance inhabituelle à tout moment lors du retrait de l'endoprothèse vers le cathéter de guidage, le système d'insertion et le cathéter de guidage doivent être retirés d'un seul tenant. Cette opération doit être réalisée sous visualisation directe par fluoroscopie.

5.12.2 RETRAIT DU SYSTÈME D'INSERTION DE L'ENDOPROTHÈSE DÉPLOYÉE

1. Dégonfler le ballonnet en exerçant une pression négative sur le dispositif de gonflage. Le dégonflage de ballonnets plus grands et plus longs prendra davantage de temps (jusqu'à 30 secondes) que pour les ballonnets plus petits et plus courts. Vérifier le dégonflage du ballonnet par fluoroscopie et patienter encore 10 à 15 secondes.
2. Placer le dispositif de gonflage en pression négative ou neutre.
3. Stabiliser la position du cathéter de guidage juste hors de l'ostium coronaire et le fixer en place. Maintenir la position du fil-guide dans le segment contenant l'endoprothèse.
4. Retirer délicatement et lentement le système d'insertion de l'endoprothèse en exerçant une pression constante.
5. Vérifier l'étanchéité de la valve hémostatique.

En présence d'une résistance pendant le retrait du système d'insertion, procéder comme suit pour améliorer le repliage du ballonnet :

- Regonfler le ballonnet à sa pression nominale.
- Répéter les étapes 1 à 5 ci-dessus.

Le non-respect de ces étapes et/ou l'application d'une force excessive au système d'insertion peut entraîner la perte ou l'endommagement de l'endoprothèse et/ou de composants du système d'insertion.

S'il est nécessaire de maintenir la position du fil-guide pour un accès ultérieur à l'artère/la lésion, laisser le fil-guide en place et retirer tous les autres composants du système.

Des méthodes de retrait de l'endoprothèse (fils supplémentaires, anses et/ou pinces) peuvent entraîner un traumatisme supplémentaire du système vasculaire coronaire et/ou du site d'accès vasculaire. Les complications peuvent inclure, sans s'y limiter, les suivantes : hémorragie, hématome, pseudo-anévrisme ou perforation de vaisseau.

5.13 APRÈS LA PROCÉDURE

- Lors de la traversée d'une endoprothèse nouvellement déployée à l'aide d'un cathéter d'échographie intravasculaire (IVUS), d'un fil-guide coronaire, d'un cathéter de tomographie à cohérence optique (OCT), d'un cathéter à ballonnet ou d'un système d'insertion, veiller à ne pas modifier l'emplacement, l'apposition ni la géométrie de l'endoprothèse.
- Post-dilatation : il convient de tout mettre en œuvre pour s'assurer que l'endoprothèse n'est pas sous-dilatée. Si l'endoprothèse déployée n'est pas entièrement apposée sur la paroi du vaisseau, elle peut subir une nouvelle expansion à l'aide d'un ballonnet de plus grand diamètre, légèrement plus court (d'environ 2 mm) que l'endoprothèse. La post-dilatation peut être effectuée à l'aide d'un cathéter à ballonnet non conforme, à haute pression et bas profil. Le ballonnet ne doit pas dépasser la zone de pose de l'endoprothèse. Ne pas utiliser le ballonnet d'insertion de l'endoprothèse pour la post-dilatation.
- Un traitement antiplaquettaire doit être administré après la procédure (voir section 5.2 - Mises en garde, *Traitement antiplaquettaire*). Les patients qui nécessitent un arrêt précoce du traitement antiplaquettaire (p. ex., hémorragie secondaire à active) doivent être suivis attentivement afin de détecter tout événement cardiaque. À la discrétion du médecin traitant du patient, le traitement antiplaquettaire doit être recommencé dès que possible.
- Si une imagerie est nécessaire, voir section 5.9 - *Mises en garde, imagerie par résonance magnétique (IRM)*.

6 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT

6.1 MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme permettant à l'endoprothèse EluNIR d'inhiber la croissance néointimale, comme observé lors des études précliniques et cliniques, n'a pas été établi. Au niveau cellulaire, le ridaforolimus inhibe la prolifération cellulaire stimulée par le facteur de croissance. Au niveau moléculaire, le ridaforolimus forme un complexe avec la protéine cytoplasmique FKBP-12 (protéine de liaison FK 506). Ce complexe se lie à la FRAP (FKBP-12 Rapamycin Associated Protein), également appelée cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), et interfère avec elle, ce qui entraîne l'inhibition du métabolisme, de la croissance et de la prolifération cellulaires par interruption du cycle cellulaire au stade G1 tardif.

6.2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le ridaforolimus est fortement métabolisé par le cytochrome P4503A4 (CYP3A4) dans le foie et est un substrat du contre-transporteur glycoprotéine P (PgP). L'absorption du ridaforolimus et son élimination ultérieure peuvent donc être influencées par les médicaments qui affectent aussi les voies du CYP3A4 et de la PgP. Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été effectuée sur l'endoprothèse EluNIR, car l'exposition systémique au ridaforolimus en élution provenant d'une endoprothèse EluNIR est limitée. Lorsque l'on décide de placer l'endoprothèse EluNIR chez un patient qui prend un médicament présentant une interaction connue avec le ridaforolimus, il convient toutefois de tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses locales et systémiques dans la paroi du vaisseau.

Le ridaforolimus prescrit par voie orale peut interagir avec les inhibiteurs et/ou inducteurs du CYP3A4/de la PgP. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la PgP peuvent réduire le métabolisme du ridaforolimus in vivo. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la PgP peut donc augmenter les concentrations sanguines de ridaforolimus. Les inducteurs puissants du CYP3A4 ou de la PgP peuvent accroître le métabolisme du ridaforolimus in vivo, ce qui réduit les concentrations sanguines de ridaforolimus.

6.3 MUTAGÈSE, CARCINOGENICITÉ ET TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION

6.3.1 MUTAGÈSE

Le potentiel mutagène de l'endoprothèse EluNIR a été évalué lors de trois tests distincts, dans des bactéries et des cellules mammaliennes. Le risque de mutation inverse dans des souches *S. typhimurium* et *E. coli* a été évalué in vitro lors du test d'Ames standard. Des cellules de lymphome murin L5178Y/TK+/- ont également été utilisées pour évaluer in vitro le risque d'induire des mutations directes au locus de la thymidine kinase (Tk). Enfin, les effets clastogènes potentiels de l'endoprothèse EluNIR ont été déterminés in vivo à l'aide du test du micronoyau chez la souris. Aucune preuve de potentiel mutagène n'a été observée lors de ces études.

6.3.2 CARCINOGENICITÉ

Aucun test de carcinogénicité formel n'a été mené sur l'endoprothèse EluNIR. Le potentiel carcinogène de l'endoprothèse EluNIR est minimal, en raison de la période limitée de libération du ridaforolimus, des types et quantités de matériaux présents et des résultats et issues favorables du test de mutagenèse.

6.3.3 TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION

Aucun test de toxicité pour la reproduction formel n'a été mené sur l'endoprothèse EluNIR. Le potentiel de toxicité pour la reproduction de l'endoprothèse EluNIR est minimal, en raison de la période limitée de libération du ridaforolimus et des types et quantités de matériaux présents.

7 COMPLICATIONS/ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES POTENTIELS

Vous trouverez ci-dessous une liste des événements indésirables possibles (p. ex. complications) associés à l'utilisation du système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus.

Les événements indésirables (par ordre alphabétique) pouvant être associés à des interventions coronariennes percutanées impliquant l'utilisation d'endoprothèses coronaires dans des artères coronaires natives englobent, sans s'y limiter :

- Anévrisme
- Angine de poitrine
- Anxiété
- Arythmies cardiaques
- AVC/accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (AIT)
- Choc cardiaque
- Complications au niveau de l'artère coronaire**
- Complications au site d'accès*
- Complications hémorragiques pouvant nécessiter des transfusions ou une réparation chirurgicale
- Compression de l'endoprothèse
- Décès
- Échec d'insertion de l'endoprothèse au site prévu
- Embolie distal
- Endothélialisation retardée
- Endocardite
- Épanchement péricardique
- Fibrillation ventriculaire
- Fièvre ou réactions fiévreuses
- Hypertension
- Hypotension
- Infarctus du myocarde aigu
- Infections
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance pulmonaire
- Insuffisance rénale
- Ischémie myocardique
- Mauvais placement/migration/embolisation de l'endoprothèse
- Nausées et vomissements
- Nécessité de PAC en urgence ou non
- Palpitations
- Perforation du cœur ou des grands vaisseaux
- Réaction allergique ou hypersensibilité aux composants de l'endoprothèse ou au produit de contraste
- Réaction vasovagale

- Surcharge en volume
- Tamponnade
- Thrombose de l'endoprothèse

* Englobe fistule artérioveineuse, hématome, infection, lésion nerveuse, douleur, ischémie périphérique, phlébite, pseudoanévrisme
 ** Englobe occlusion soudaine, dissection, embolie, lésion, perforation, rupture/déplacement d'une plaque, resténose, rupture, spasme, thrombose, occlusion totale

L'exposition du patient au ridaforolimus est directement liée à la longueur totale d'endoprothèse implantée. Les événements indésirables/complications réels susceptibles d'être associés à l'utilisation du ridaforolimus dans le contexte d'endoprothèses à élution de médicament (EEM) ne sont pas intégralement connus. Les événements indésirables associés à l'injection intraveineuse de ridaforolimus chez l'homme englobent ceux indiqués ci-dessous, sans s'y limiter. Ces événements reposent sur l'utilisation du médicament lors d'études oncologiques de phase I/II menées par Merck Sharp & Dohme Corp. et Ariad Pharmaceuticals Inc. L'exposition systémique lors d'études représentatives de phase I concernait des concentrations 150 fois supérieures à celles prévisibles avec l'endoprothèse EluNIR.

Événements indésirables (ÉI) et événements indésirables médicamenteux (ÉIM) potentiels en cas d'exposition systémique au ridaforolimus :

- Alopécie
- Anémie
- Anorexie
- Aspartate aminotransférase augmentée
- Constipation
- Créatine phosphokinase sanguine
- Dermatite acnéiforme
- Déshydratation
- Diarrhée
- Dysgueusie
- Fatigue
- Fièvre
- Hypercholestérolémie
- Hyperglycémie
- Hypertriglycéridémie
- Hypokaliémie
- Hypophosphatémie
- Inflammation muqueuse
- Insuffisance rénale aiguë
- Leucopénie
- Nausée
- Neutropénie fébrile
- Phosphatase alcaline sanguine augmentée
- Paresthésie
- Pneumonie
- Pneumopathie inflammatoire
- Poids diminué
- Prurit
- Rash
- Stomatite
- Thrombopénie
- Trouble unguéal
- Vomissement

Il est possible que d'autres événements indésirables potentiels soient encore imprévisibles pour l'instant.

8 PERSONNALISATION DU TRAITEMENT

Le rapport risque/bénéfice doit être étudié chez chaque patient avant l'utilisation du système d'endoprothèse EluNIR. Les facteurs de sélection des patients doivent englober l'évaluation du risque d'un traitement antiplaquettaire à long terme. La pose d'une endoprothèse est généralement évitée chez les patients présentant un risque accru d'hémorragie (p. ex. patients atteints d'une gastrite récemment active ou d'une maladie ulcéreuse gastroduodénale) et chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué.

Un traitement antiplaquettaire doit être utilisé en association avec l'endoprothèse EluNIR. Voir aussi sections 5.2 - *Mises en garde, traitement antiplaquettaire*, 5.6 - *Mises en garde, utilisation dans des populations spécifiques* et 5.7 - *Mises en garde, caractéristiques de la lésion/du vaisseau*.

Les prémorbidités augmentant le risque de résultats initiaux médiocres ou de transfert en urgence pour une chirurgie de pontage (diabète, insuffisance rénale et obésité sévère) doivent être passées en revue.

8.1 CONSEIL ET INFORMATION DU PATIENT

Les médecins doivent aborder les sujets suivants lorsqu'ils discutent de ce produit avec leurs patients :

- Risques liés à la pose de l'endoprothèse
- Risques associés à une endoprothèse à élution de ridaforolimus
- Risques inhérents à un arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire
- Risques de thrombose de l'endoprothèse tardive en cas d'utilisation d'une EEM dans des sous-groupes de patients à risque
- Rapport risque/bénéfice pour ce patient spécifique
- Changements du mode de vie juste après l'intervention et à long terme

8.2 AVANTAGES CINIQUES

Le système de stent EluNIR™ a démontré d'excellents résultats cliniques avec de faibles taux de thrombose du stent et d'échec de la lésion cible (TLF), non inférieurs à ceux d'un autre dispositif commercialisé, le Medtronic Resolute, à 12 mois, dans une large population de patients, sans qu'aucun signal de sécurité préoccupant n'ait été identifié dans les données cliniques disponibles.

9 CONDITIONNEMENT

Stérile : ce dispositif est stérilisé à l'oxyde d'éthylène et apyrogène. Il est à usage unique. Ne pas restériliser. Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou abîmé. Utiliser avant la date de péremption [date « EXP »].

Contenu : un (1) système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus ; un (1) accessoire de rinçage (fixé à l'anneau coronaire avec un raccord luer) ; une (1) carte d'implantation d'endoprothèse

Stockage : à conserver au sec, dans un endroit sombre et frais. Ne retirer du carton que juste avant utilisation. Conserver au maximum à 25 °C ; passages transitoires jusqu'à 40 °C autorisés.

10 GUIDE DE L'UTILISATEUR

10.1 INSPECTION AVANT UTILISATION

Inspecter minutieusement l'emballage stérile avant ouverture afin de vérifier que la barrière stérile n'a pas été endommagée (sachet de stérilisation). **Ne pas utiliser si l'intégrité de l'emballage stérile a été compromise.**

- Ne pas utiliser après la date de péremption.
- Déchirer la poche en aluminium pour l'ouvrir et en retirer le sachet interne.

REMARQUE

L'extérieur du sachet de stérilisation interne n'est PAS stérile.

Ouvrir le sachet de stérilisation interne et faire glisser ou tomber le produit dans le champ stérile à l'aide d'une technique aseptique.

- Avant d'utiliser le système d'endoprothèse EluNIR, retirer délicatement le système de son emballage et vérifier qu'il ne comporte pas de plis, de nœuds ou d'autres dommages. Vérifier que l'endoprothèse ne dépasse pas les marqueurs radio-opaques du ballonnet. **Ne pas l'utiliser en présence de défauts quelconques.** Éviter toutefois de manipuler ou de toucher l'endoprothèse avec les doigts, car cela peut endommager le revêtement, contaminer ou déloger l'endoprothèse du ballonnet d'insertion.

REMARQUE

À tout moment pendant l'utilisation du système d'endoprothèse d'échange rapide EluNIR, si la tubulure proximale en acier inoxydable a été pliée ou courbée, arrêter d'utiliser le cathéter.

10.2 MATÉRIELS REQUIS

Voici une liste des matériels nécessaires à l'intervention :

- Cathéter(s) de guidage approprié(s). Voir Tableau 1 - *Description du système EluNIR d'endoprothèse coronaire à élution de ridaforolimus*.
- 2 - 3 seringues (10 - 20 ml)
- 1 000 u/500 ml de solution saline normale héparinée stérile (HepNS)
- Fil-guide de 0,36 mm x 175 cm (longueur minimum)
- Valve hémostatique rotative
- Produit de contraste dilué en proportion 1:1 avec une solution saline normale héparinée
- Dispositif de gonflage
- Cathéter de dilatation avant déploiement
- Robinet d'arrêt à 3 voies
- Dispositif de couple
- Introducteur de fil-guide
- Gaine artérielle appropriée
- Traitement anticoagulant et antiplaquettaire approprié

10.3 SIGNALEMENT D'INCIDENTS

En cas d'incident grave lié à l'EluNIR™, veuillez contacter Medinol en écrivant à complainthandling@medinol.com et signaler le cas à l'autorité locale.

10.4 PRÉPARATION

10.4.1 DÉBALLAGE

REMARQUE

La poche en aluminium ne constitue pas une barrière stérile. Elle est formée par le sachet interne (sachet de stérilisation) qui est situé à l'intérieur de la poche. Seul le contenu du sachet interne doit être considéré comme stérile. La surface extérieure de ce sachet n'est PAS stérile.

- 1. Retirer délicatement le système d'insertion de sa tubulure protectrice en vue de sa préparation. Lors de l'utilisation d'un système d'échange rapide, ne pas courber ni plier l'hypotube pendant son retrait.
- 2. Retirer le mandrin du produit et la gaine protectrice de l'endoprothèse en saisissant le cathéter de façon juste proximale par rapport à l'endoprothèse (au site de fixation proximal du ballonnet) et, de l'autre main, prendre le protecteur de l'endoprothèse et le retirer doucement en direction distale. En présence d'une résistance inhabituelle pendant le retrait du mandrin du produit et de la gaine de l'endoprothèse, ne pas utiliser ce produit et le remplacer par un autre. Respecter la procédure de retour de produit pour le dispositif inutilisé.

10.4.2 RINÇAGE DE LA LUMIÈRE DU FIL-GUIDE

Rincer la lumière du fil-guide à l'aide de HepNS en utilisant l'accessoire de rinçage fourni avec le produit. Insérer l'accessoire de rinçage dans l'extrémité du cathéter et rincer jusqu'à ce que le liquide s'écoule de l'encoche de sortie du fil-guide.

REMARQUE

Éviter de manipuler l'endoprothèse pendant le rinçage de la lumière du fil-guide, car cela peut perturber la position de l'endoprothèse sur le ballonnet.

10.4.3 PRÉPARATION DU SYSTÈME D'INSERTION

- 1. Préparer un dispositif de gonflage/une seringue contenant du produit de contraste dilué.
- 2. Fixer un dispositif de gonflage/une seringue au robinet d'arrêt ; le connecter au port de gonflage du produit. Ne pas plier l'hypotube du produit lors de la connexion au dispositif de gonflage/à la seringue.
- 3. En plaçant l'extrémité vers le bas, orienter le système d'insertion à la verticale.
- 4. Ouvrir le robinet d'arrêt du système d'insertion ; exercer une pression négative pendant 30 secondes, puis laisser une pression neutre pour le remplir de produit de contraste.
- 5. Fermer le robinet d'arrêt du système d'insertion ; purger tout l'air contenu dans le dispositif de gonflage/la seringue.
- 6. Répéter les étapes 3 à 5 jusqu'à ce que tout l'air soit éliminé. Si des bulles sont toujours présentes, ne pas utiliser le produit.
- 7. Si une seringue a été utilisée, connecter un dispositif de gonflage préparé au robinet d'arrêt.
- 8. Ouvrir le robinet d'arrêt du système d'insertion.
- 9. Le laisser en position neutre.

REMARQUE

Lors de l'introduction du système d'insertion dans le vaisseau, ne pas induire de pression négative sur le système. Cela pourrait déloger l'endoprothèse du ballonnet.

REMARQUE

En présence d'air dans la tubulure, répéter les étapes 3 à 5 de la section 10.4.3 - *Guide de l'utilisateur, préparation du système d'insertion* pour empêcher une expansion inégale de l'endoprothèse.

10.5 PROCÉDURE D'INSERTION

- 1. Préparer le site d'accès vasculaire conformément aux pratiques habituelles.
- 2. La décision de pré-dilater la lésion à l'aide d'un ballonnet de taille appropriée doit tenir compte des caractéristiques du patient et de la lésion. **En cas de pré-dilatation**, limiter la longueur longitudinale de pré-dilatation du ballonnet d'ACTP pour éviter de laisser une partie de la lésion hors de l'endoprothèse EluNIR.
- 3. En cas de lésions longues, adapter l'endoprothèse au diamètre de la partie la plus distale du vaisseau.

REMARQUE

Si vous devez choisir entre deux diamètres d'endoprothèse pour des lésions étroites, il convient de sélectionner l'endoprothèse de plus petit diamètre et de gonfler.

- 4. Maintenir une pression neutre sur le dispositif de gonflage fixé au système d'insertion. Ouvrir la valve hémostatique rotative au maximum.
- 5. Replacer le système d'insertion sur la partie proximale du fil-guide tout en maintenant la position de ce dernier dans la lésion cible.
- 6. Faire progresser délicatement le système d'insertion dans le cathéter de guidage et par-dessus le fil-guide jusqu'à la lésion cible. En cas d'utilisation d'un système d'échange rapide, veiller à garder l'hypotube droit. Assurer la stabilité du cathéter de guidage avant de faire avancer le système d'endoprothèse dans l'artère coronaire.

REMARQUE

En présence d'une résistance inhabituelle avant que l'endoprothèse sorte du cathéter de guidage, ne pas forcer le passage. La résistance peut indiquer un problème, et l'usage d'une force excessive peut entraîner un endommagement ou un délogement de l'endoprothèse. Maintenir le placement du fil-guide dans la lésion, et retirer le système d'insertion et le cathéter de guidage d'un seul tenant.

- 7. Faire avancer le système d'insertion par-dessus le fil-guide jusqu'à la lésion cible sous visualisation directe par fluoroscopie. Utiliser les marqueurs radio-opaques du ballonnet pour positionner l'endoprothèse sur la lésion. Confirmer la position de l'endoprothèse par angiographie. Si la position de l'endoprothèse n'est pas optimale, elle

doit être délicatement repositionnée ou retirée (voir section 5.12 - *Mises en garde, retrait du système d'endoprothèse*). Les marqueurs du ballonnet indiquent les bords de l'endoprothèse et les épaules du ballonnet. L'expansion de l'endoprothèse ne doit pas être entreprise si elle n'est pas positionnée correctement dans la lésion cible.

REMARQUE

Si le retrait d'un système d'endoprothèse est requis avant son déploiement, veiller à ce que le cathéter de guidage soit placé de manière coaxiale par rapport au système d'insertion et rétracter délicatement ce dernier dans le cathéter. En présence d'une résistance inhabituelle à tout moment lors du retrait de l'endoprothèse vers le cathéter de guidage, le système d'insertion et le cathéter de guidage doivent être retirés d'un seul tenant. Cette opération doit être réalisée sous visualisation directe par fluoroscopie.

- 8. Serrer la valve hémostatique rotative. L'endoprothèse est désormais prête à être déployée.

10.6 PROCÉDURE DE DÉPLOIEMENT

- 1. Avant le déploiement, reconfirmer la position correcte de l'endoprothèse dans la lésion cible à l'aide des marqueurs radio-opaques du ballonnet.
- 2. Déployer lentement l'endoprothèse en mettant le système d'insertion sous pression par incréments de 2 atm, toutes les 5 secondes, jusqu'au déploiement complet. Déployer entièrement l'endoprothèse en la gonflant à la pression nominale au minimum. Selon les pratiques habituelles, on cible généralement une pression de déploiement initiale permettant d'obtenir un diamètre intérieur de l'endoprothèse correspondant à environ 1,1 fois le diamètre de référence du vaisseau.
- 3. Pour les lésions longues, adapter l'endoprothèse au diamètre de la partie la plus distale du vaisseau et la déployer à la pression nominale au minimum. Maintenir la pression pendant 30 secondes. Au besoin, le système d'insertion peut être remis sous pression ou mis davantage sous pression pour assurer une apposition complète de l'endoprothèse sur la paroi de l'artère.
- 4. Maintenir la pression pendant 30 secondes pour le déploiement complet de l'endoprothèse. La visualisation fluoroscopique doit être utilisée pendant l'expansion de l'endoprothèse afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de l'endoprothèse en comparaison avec les diamètres proximal et distal de l'artère coronaire native (diamètres de référence du vaisseau). Pour un déploiement optimal et une apposition correcte de l'endoprothèse, elle doit être entièrement en contact avec la paroi de l'artère.

REMARQUE

Voir section 10.7 - *Procédure de retrait* pour des instructions concernant le retrait du système d'insertion de l'endoprothèse.

- 5. Au besoin, le système d'insertion peut être remis sous pression ou mis davantage sous pression pour assurer une apposition complète de l'endoprothèse sur la paroi de l'artère.

REMARQUE

Ne pas dépasser la pression de rupture nominale (PRN) de 18 atm (1824 kPa).

- 6. Recouvrir entièrement la lésion et la zone traitée par le ballonnet (y compris des dissections) avec l'endoprothèse EluNIR, afin de lui permettre de s'étendre sur le tissu sain en positions proximale et distale de la lésion.
- 7. Dégonfler le ballonnet en exerçant une pression négative sur le dispositif de gonflage pendant 30 secondes. Vérifier que le ballonnet est entièrement dégonflé avant de tenter de déplacer le système d'insertion. En présence d'une résistance inhabituelle pendant le retrait du système d'insertion de l'endoprothèse, être particulièrement attentif à la position du cathéter de guidage.

REMARQUE

Voir section 10.7 - *Procédure de retrait* pour des instructions concernant le retrait du système d'insertion de l'endoprothèse.

- 8. Confirmer la position et le déploiement de l'endoprothèse à l'aide de techniques angiographiques standard. Pour des résultats optimaux, l'ensemble du segment artériel sténosé doit être recouvert par l'endoprothèse. La visualisation fluoroscopique doit être utilisée pendant l'expansion de l'endoprothèse afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de l'endoprothèse après déploiement en comparaison avec les diamètres proximal et distal de la ou des artères coronaires. Pour un déploiement optimal de l'endoprothèse, elle doit être entièrement en contact avec la paroi de l'artère. Le contact de l'endoprothèse avec la paroi doit être vérifié par une angiographie de routine ou une échographie intravasculaire (IVUS).
- 9. Si la taille de l'endoprothèse déployée est toujours inadéquate par rapport au diamètre de référence du vaisseau, un ballonnet plus grand peut être utilisé pour une expansion accrue de l'endoprothèse. Si l'apparence initiale à l'angiographie est sous-optimale, l'endoprothèse peut subir une nouvelle expansion à l'aide d'un cathéter de dilatation à ballonnet non conforme, à haute pression et bas profil. Le cas échéant, le segment dans lequel l'endoprothèse a été posée doit être retraversé délicatement avec un fil-guide replié pour éviter de perturber la géométrie de l'endoprothèse. **Les endoprothèses déployées ne doivent pas rester sous-dilatées.**

ATTENTION

Ne pas dilater l'endoprothèse au-delà des limites suivantes :

DIAMÈTRE NOMINAL DE L'ENDOPROTHÈSE	LIMITES DE DILATATION
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 PROCÉDURE DE RETRAIT

10.7.1 RETRAIT DU CATHÉTER D'INSERTION DE L'ENDOPROTHÈSE DÉPLOYÉE :

1. Dégonfler le ballonnet en exerçant une pression négative sur le dispositif de gonflage. Le dégonflage de ballonnets plus grands et plus longs prendra davantage de temps (jusqu'à 30 secondes) que pour les ballonnets plus petits et plus courts. Vérifier le dégonflage du ballonnet par fluoroscopie et patienter encore 10 à 15 secondes.
2. Placer le dispositif de gonflage en pression négative ou neutre.
3. Stabiliser la position du cathéter de guidage juste hors de l'ostium coronaire et le fixer en place. Maintenir la position du fil-guide dans le segment contenant l'endoprothèse.
4. Retirer délicatement et lentement le système d'insertion de l'endoprothèse en exerçant une pression constante.
5. Vérifier l'étanchéité de la valve hémostatique.

En présence d'une résistance pendant le retrait du cathéter d'insertion, procéder comme suit pour améliorer le repliage du ballonnet :

- Regonfler le ballonnet à sa pression nominale.
- Répéter les étapes 1 à 5 ci-dessus.

10.7.2 RETRAIT DU SYSTÈME D'INSERTION APRÈS LA POSE DE L'ENDOPROTHÈSE - CONFIRMATION DU DÉPLOIEMENT DE L'ENDOPROTHÈSE :

1. Confirmer la position et le déploiement de l'endoprothèse à l'aide de techniques angiographiques standard. Pour des résultats optimaux, l'ensemble du segment artériel sténosé doit être recouvert par l'endoprothèse. La visualisation fluoroscopique doit être utilisée pendant l'expansion de l'endoprothèse afin d'évaluer correctement le diamètre optimal de l'endoprothèse après déploiement en comparaison avec les diamètres proximal et distal de la ou des artères coronaires. Pour un déploiement optimal de l'endoprothèse, elle doit être entièrement en contact avec la paroi de l'artère. Le contact de l'endoprothèse avec la paroi doit être vérifié par une angiographie de routine ou une échographie intravasculaire (IVUS).
2. Si plusieurs endoprothèses EluNIR sont nécessaires pour couvrir la lésion et la zone traitée par le ballonnet, on suggère de les superposer de manière adéquate pour éviter le risque de resténose des espaces.
3. Pour assurer l'absence d'espaces entre les endoprothèses, les marqueurs sur le ballonnet de la deuxième endoprothèse EluNIR doivent se trouver à l'intérieur de l'endoprothèse déployée avant son expansion.
4. Reconfirmer la position de l'endoprothèse et les résultats de l'angiographie concernant la zone dans laquelle l'endoprothèse a été posée. Répéter les gonflages jusqu'au déploiement optimal de l'endoprothèse. Si une post-dilatation est nécessaire, veiller à ce que le diamètre final de l'endoprothèse corresponde au diamètre de référence du vaisseau. **Vérifier que la paroi de l'endoprothèse est en contact avec celle de l'artère.**

10.8 DILATATION DE SEGMENTS DE L'ENDOPROTHÈSE POST-DÉPLOIEMENT

1. Il convient de tout mettre en œuvre pour s'assurer que l'endoprothèse n'est pas sous-dilatée.
2. Si la taille de l'endoprothèse déployée ne convient toujours pas au diamètre du vaisseau ou si elle n'est pas pleinement en contact avec la paroi du vaisseau, il est possible d'utiliser un ballonnet plus grand pour une expansion accrue de l'endoprothèse. Elle peut être effectuée à l'aide d'un cathéter à ballonnet non conforme, à haute pression et bas profil. Le cas échéant, le segment dans lequel l'endoprothèse a été posée doit être retraversé délicatement avec un fil-guide replié pour éviter de déloger l'endoprothèse. Le ballonnet doit être centré dans l'endoprothèse et ne doit pas dépasser la région dans laquelle l'endoprothèse a été posée.

ATTENTION

Ne pas dépasser les limites de dilatation de l'endoprothèse décrites à la section 10.6-9.

11 DÉCLARATION DE MISE EN GARDE CONCERNANT LA RÉUTILISATION

Ne pas utiliser si la barrière stérile est endommagée.

En présence de dommage, appeler le représentant Medinol.

À usage unique.

Ne pas réutiliser, retraiter ni restériliser.

Élimination en toute sécurité.

Après utilisation, jeter le produit et l'emballage conformément à la politique de l'hôpital, de l'administration et/ou du gouvernement local.

12 EXCLUSION DE GARANTIE ET LIMITATION DES RECOURS

Il n'existe aucune garantie explicite ou implicite, y compris, sans limitation, toute garantie implicite de valeur commerciale ou d'adaptation à des fins particulières, concernant le ou les produits Medinol décrits dans cette publication. Medinol ne sera en aucun cas responsable de tout dommage direct, indirect ou consécutif, sauf disposition explicite de la législation en la matière. Personne n'est en droit de lier Medinol à une garantie quelconque, sauf disposition spécifique du présent document.

Les descriptions et caractéristiques imprimées des produits Medinol, y compris cette publication, ont pour seul but de décrire de manière générale le produit au moment de sa fabrication et ne constituent en rien une garantie expresse.

Medinol ne sera responsable d'aucun dommage direct, indirect ou consécutif résultant de la réutilisation du produit.

EluNIR est une marque de Medinol Ltd.

Les produits Medinol sont couverts par un ou plusieurs brevets européens et américains déposés et en attente.

INHALT

27	ZUR KENNZEICHNUNG VERWENDETE GRAFISCHE SYMBOLE	
	1 PRODUKTBESCHREIBUNG	
	1.1 BESCHREIBUNG DER PRODUKTKOMPONENTEN	
	1.2 BESCHREIBUNG DES MEDIKAMENTS	
	2 INDIKATIONEN	
	3 KONTRAINDIKATIONEN	
	4 WARNUNGEN	
28	5 VORSICHTSMASSNAHMEN	
	5.1 ALLGEMEINE VORSICHTSMASSNAHMEN	
	5.2 THERAPIE MIT THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN	
	5.3 VERWENDUNG MEHRERER STENTS	
	5.4 ANWENDUNG IN VERBINDUNG MIT ANDEREN VERFAHREN	
	5.5 BRACHYTHERAPIE	
	5.6 ANWENDUNG BEI SPEZIELLEN POPULATIONEN	
	5.7 MERKMALE VON LÄSIONEN/GEFÄSSEN	
	5.8 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN	
29	5.9 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT) SICHERHEITSHINWEISE	
	5.10 HANDHABUNG DES STENTS	
	5.11 STENTANLAGE	
	5.12 VERFAHREN ZUR ENTFERNUNG DES STENTSYSTEMS	
	5.13 NACH DEM EINGRIFF	
30	6 ARZNEIMITTELINFORMATIONEN	
	6.1 WIRKUNGSMECHANISMUS	
	6.2 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN	
	6.3 MUTAGENESE, KARZINOGENITÄT UND REPRODUKTIVE TOXIZITÄT	
	7 MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / KOMPLIKATIONEN	
	8 INDIVIDUALISIERUNG DER BEHANDLUNG	
	8.1 PATIENTENBERATUNG UND PATIENTENINFORMATION	
	8.2 KLINISCHER NUTZEN	
	9 LIEFERFORM	
	10 GEBRAUCHSANWEISUNG	
	10.1 ÜBERPRÜFUNG VOR VERWENDUNG	
	10.2 ERFORDERLICHE MATERIALIEN	
	10.3 BERICHT ÜBER VORKOMMNISSE	
	10.4 VORBEREITUNG	
	10.5 VERFAHREN ZUR IMPLANTATION	
	10.6 VERFAHREN ZUR STENTENTFALTUNG	
	10.7 VERFAHREN ZUR ENTFERNUNG	
	10.8 DILATATION VON STENTSEGMENTEN NACH DER ENTFALTUNG	
31		
	11 VORSICHTSMASSNAHMEN BEI WIEDERVERWENDUNG	
	12 GEWÄHRLEISTUNGSAUSSCHLUSS UND HAFTUNGSBESCHRÄNKUNG	
32		
33		

ZUR KENNZEICHNUNG VERWENDETE GRAFISCHE SYMBOLE

	Hersteller		Mindestwert für Führungskatheter-ID
	Herstellungsdatum		Durchmesser
	Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft		Ballondruck
	Gebrauchsanweisung beachten		Nenndruck
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist		Nennberstdruck
	Trocken aufbewahren		Den Nennberstdruck nicht überschreiten
	Vor Sonnenlicht geschützt aufbewahren		Katalognummer
	Mit Ethylenoxid sterilisiert		Chargennummer
	Nicht wiederverwenden		Medizinisches Gerät
	Verfallsdatum		Einmalige Produktkennung
	Bedingt MRT-kompatibel		25 °C / 77 °F, vorübergehende Werte von bis zu 40 °C / 104 °F sind zulässig
	Nicht resterilisieren		Einzelnes Sterilbarrieresystem mit zwei Schutzverpackungen außen
 1.1 µg/mm ²	Enthält eine medizinische Substanz		Einzelnes Sterilbarrieresystem mit Schutzverpackung außen
	Nicht aus Naturlatex hergestellt		Einzelnes Sterilbarrieresystem
	Nicht-pyrogen		

GEBRAUCHSANWEISUNG

EluNIR™ Ridaforolimus freisetzendes Koronarstentsystem

Le EluNIR Ridaforolimus freisetzendes Koronarstentsystem (EluNIR) wird steril und nur für den einmaligen Gebrauch geliefert.

1 PRODUKTBESCHREIBUNG

Das EluNIR Ridaforolimus freisetzende Koronarstentsystem (EluNIR™) von Medinol ist ein Kombinationsprodukt für den einmaligen Gebrauch, das aus den folgenden Komponenten besteht: dem koronaren Stent und dessen Implantationssystem sowie einem Medikament (einer Formulierung von Ridaforolimus in einer gemischten Polymerbeschichtung). Die Merkmale des EluNIR Stentsystems sind in Tabelle 1 beschrieben.

TABELLE 1 - EluNIR RIDAFOROLIMUS FREISETZENDES KORONARSTENTSYSTEM - PRODUKTBESCHREIBUNG

VERFÜGBARE STENTLÄNGEN (mm)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
VERFÜGBARE STENTDURCHMESSER (mm)	2,25*; 2,5*; 2,75; 3,0; 3,5; 4,0	
STENTMATERIAL	Medizinisches L-605 Kobaltchrom [CoCr], gegläht, ASTM F90	
MEDIKAMENT	Eine Polymerbeschichtung mit Ridaforolimus beladen in einer auf die gesamte Oberfläche des Stents in einer Dosis von etwa 1,1 µg/mm² aufgetragenen Formulierung	
ARBEITSLÄNGE DES IMPLANTATIONSSYSTEMS	140 cm	
DESIGN DES IMPLANTATIONSSYSTEMS	Einzelzugang zum Inflationslumen; die Austrittskerbe des Führungsdrahtes (RX-Port) befindet sich 30 cm von der distalen Spitze; konzipiert für Führungsdrähte ≤ 0,36 mm	
STENT-IMPLANTATIONSSYSTEM	Expandierbarer Ballon mit zwei strahlendichten Markierungen zur Sichtbarmachung der Ballonpositionierung und expandierten Stentlänge	
INFLATIONSDRUCK DES BALLONS	Nenndruck: Für 2,25 mm Durchmesser: 8 atm (811 kPa) Für 2,5–4,0 mm Durchmesser: 10 atm (1013 kPa) Nennberstdruck (RBP) für alle Durchmesser: 18 atm (1824 kPa)	
MINDESTWERT FÜR DEN INNENDURCHMESSER DES FÜHRUNGSKATHETERS	≥ 5F (1,42 mm)	
AUSSENDURCHMESSER DES KATHETERSCHAFTES	Proximal	2,1F (0,69 mm)
	Distal	2,7F (0,90 mm) für Produkte mit einer Länge von 8 mm bis 28 mm
		2,9F (0,97 mm) für Produkte mit einer Länge von 33 mm bis 44 mm

* Die Stents mit einem Durchmesser von 2,25 und 2,5 mm für das EluNIR™ Stentsystem sind verfügbar für Stentlängen von bis zu 33 mm.

1.1 BESCHREIBUNG DER PRODUKTKOMPONENTEN

Das EluNIR™ Stentsystem besteht aus einer Ridaforolimus freisetzenden Koronarstentkomponente, welche auf einem RX-Implantationssystem vormontiert ist. Die Stents werden aus einer Legierung auf Kobaltbasis hergestellt und verfügen über eine Arzneimittel/Polymerbeschichtung. Diese besteht aus einem Poly-n-Butylmethacrylat-Polymer (PBMA), einem CarboSil® 20 55D-Polymer und dem pharmazeutischen Wirkstoff Ridaforolimus. Die Arzneimitteldichte der EluNIR Stents beträgt 1,1 µg/mm². Das EluNIR™ Implantationssystem ermöglicht die Anbringung des Stents durch das Koronargefäßsystem. Sobald der Stent an der gewünschten Position angebracht wurde, wird er durch Balloninflation erweitert. Die Außenseite des distalen Katheterschafts ist mit einer hydrophilen Beschichtung überzogen.

1.2 BESCHREIBUNG DES MEDIKAMENTS

Die Beschichtung der EluNIR™ Stents besteht aus einer gemischten Polymerbeschichtung [Poly-n-Butylmethacrylat (PBMA) und CarboSil® 20 55D [inaktive Bestandteile]] sowie dem pharmazeutischen Wirkstoff Ridaforolimus.

2 INDIKATIONEN

Das EluNIR Ridaforolimus freisetzende Koronarstentsystem ist indiziert zur Verbesserung des koronaren Lumendurchmessers bei Patienten mit symptomatischer Herzerkrankung, verursacht durch de-novo Läsionen mit einer Länge ≤ 42 mm in nativen Koronararterien mit Referenzdurchmessern von 2,25 mm bis 4,25 mm.

3 KONTRAINDIKATIONEN

Die koronare Stentimplantation ist im Allgemeinen kontraindiziert zur Anwendung bei:

- Patienten, die keine empfohlene Thrombozytenaggregationshemmer- und/oder Antikoagulationstherapie erhalten können
- Patienten, deren Läsion darauf schließen lässt, dass die vollständige Inflation eines Angioplastieballons bzw. die ordnungsgemäße Platzierung des Stents oder des Implantationssystems nicht möglich ist.
- Patienten mit einer Überempfindlichkeit oder Allergien auf Aspirin, Heparin, Clopidogrel, Ticlopidin, Medikamente wie Ridaforolimus oder ähnliche Medikamente bzw. auf deren Analoga oder Derivate, auf Polymere, Kobalt, Chrom, Nickel, Molybdän, oder Kontrastmittel.

4 WARNUNGEN

- Achten Sie bitte darauf, dass die Innenverpackung nicht geöffnet oder beschädigt wurde, da sonst die Sterilbarriere durchbrochen worden sein könnte.
- Mit dem Gebrauch dieses Systems geht das Risiko einer Thrombose, vaskulärer Komplikationen und/oder Blutungsereignissen einher.
- Dieses Produkt darf nicht bei Patienten verwendet werden, die die empfohlene Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern wahrscheinlich nicht einhalten werden.

5 VORSICHTSMASSNAHMEN

5.1 ALLGEMEINE VORSICHTSMASSNAHMEN

- Die Stentimplantation darf nur von Ärzten mit entsprechender Ausbildung durchgeführt werden.
- Eine anschließende Restenose kann eine wiederholte Dilatation des Arteriensegments, in dem der Stent implantiert wurde, erforderlich machen. Die langfristigen Ergebnisse nach wiederholter Dilatation des Stents sind derzeit unzureichend beschrieben.
- Bei Patienten mit schweren Reaktionen auf das Kontrastmittel sollten die Risiken und Nutzen abgewogen werden.
- Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die Produktkomponenten (Stentsubstrat, Polymer(e), Wirkstoff) kann dieses Implantat allergische Reaktionen hervorrufen.
- Das Produkt nicht organischen Lösungsmitteln wie Alkohol oder Reinigungsmitteln aussetzen oder mit diesen abwischen.
- Beim Implantieren und Entfalten des Stents sowie beim Zurückziehen des Ballons die Spitze des Führungskatheters vorsichtig vorschieben. Vor dem Zurückziehen des Stent-Implantationssystems die vollständige Deflation des Ballons mithilfe von Fluoroskopie visuell bestätigen, um eine Bewegung des Führungskatheters in das Gefäß und arterielle Folgeschäden zu vermeiden.
- Die Thrombose eines Stents ist ein seltenes Ereignis, das oft zu einem Myokardinfarkt (MI) oder zum Tod führen kann.
- Werden DES (Drug-Eluting Stent, Medikament-freisetzender Stent) für andere als die angegebenen Indikationen verwendet, können die Behandlungsergebnisse bei Patienten von den in den EluNIR klinischen Studien beobachteten Ergebnissen abweichen.
- Im Vergleich zu einer Anwendung in den angegebenen Indikationen kann die Anwendung von DES bei Patienten und Läsionen außerhalb der angegebenen Indikationen, einschließlich einer gewundenen Anatomie, ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Ereignissen, einschließlich Thrombose eines Stents, Stent-Embolisation, MI oder Tod, bergen.

5.2 THERAPIE MIT THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN

Eine duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer (DAPT, Dual Antiplatelet Therapy) unter Verwendung eines Kombinationspräparats aus Aspirin mit einem P2Y12-Thrombozytenfunktionshemmer nach perkutaner Intervention an einer Koronararterie reduziert erwiesenermaßen das Risiko einer Thrombose eines Stents und ischämischer kardialer Ereignisse, erhöht jedoch das Risiko von Blutungskomplikationen.

Postprozedural ist ein P2Y12-Hemmer (d. h. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelol) zu verordnen, um das Thromboserisiko zu senken. Parallel zum P2Y12-Hemmer ist Aspirin zu geben, wobei die Einnahme zeitlich unbegrenzt fortzusetzen ist, um das Thromboserisiko weiter zu senken.

Die optimale Dauer einer DAPT (konkret der parallelen Gabe von Aspirin und einem P2Y12-Thrombozytenfunktionshemmer) nach DES-Implantation ist nicht bekannt, und trotz kontinuierlich erfolgter DAP kann es zum Auftreten einer DES-Thrombose kommen. Der Patient muss die Empfehlungen hinsichtlich der postprozeduralen Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmer unbedingt einhalten.

Dem behandelnden Arzt wird dringend geraten, sich mit den Empfehlungen der European Society of Cardiology für eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer sowie den AHA/ACC/SCAI PCI-Empfehlungen für das prä- und postprozedurale Vorgehen zur Reduzierung der Thrombosegefahr vertraut zu machen.

Bei bestimmten Patienten mit höherem Blutungsrisiko ist die Unterbrechung oder Absetzung der P2Y12-Thrombozytenfunktionshemmer-Therapie nach 3 Monaten vertretbar.

Entscheidungen zur Dauer der DAPT sollten patientenindividuell auf Grundlage des klinischen Urteils, einer Beurteilung des Nutzen/Risiken-Verhältnisses und des Wohlbefindens des Patienten getroffen werden.

Eine vorzeitige Absetzung oder Unterbrechung der verordneten Thrombozytenaggregationshemmer kann mit einem erhöhten Risiko für Thrombose eines Stents, Myokardinfarkt (MI) oder Tod einhergehen.

5.3 VERWENDUNG MEHRERER STENTS

Die Exposition eines Patienten gegenüber Medikamenten und Polymeren ist proportional zur Anzahl und Gesamtlänge der implantierten Stents. In den entscheidenden klinischen Studien zu EluNIR war die gesamte Stentlänge pro Probanden auf maximal 100 mm begrenzt.

5.4 ANWENDUNG IN VERBINDUNG MIT ANDEREN VERFAHREN

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verwendung mechanischer Atherektomieinstrumente (direktionale Atherektomiekatether, rotationale Atherektomiekatether) oder Laser-Angioplastiekatether im Zusammenhang mit der Implantation des EluNIR Stents wurden nicht nachgewiesen.

5.5 BRACHYTHERAPIE

Die Sicherheit und Wirksamkeit des EluNIR Stents bei Patienten mit vorheriger Zielläsion oder Brachytherapie zur Behandlung von Restenosen in einem Stent wurden nicht nachgewiesen.

5.6 ANWENDUNG BEI SPEZIELLEN POPULATIONEN

5.6.1 SCHWANGERSCHAFT

Der EluNIR Stent wurde weder an schwangeren Frauen noch an Männern, die Kinder zu zeugen beabsichtigen, getestet. Auswirkungen auf die fötale Entwicklung wurden nicht untersucht. Eine wirksame Verhütungsmethode sollte vor der Implantation eines EluNIR Stents angewendet und für ein Jahr nach der Implantation fortgesetzt werden. Obwohl keine Kontraindikation besteht, sind Risiken und Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bisher unbekannt.

5.6.2 STILLZEIT

Unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stents für die Mutter sollte das Abstillen vor der Stentimplantation in Betracht gezogen werden.

5.6.3 ANWENDUNG BEI KINDERN

Die Sicherheit und Wirksamkeit des EluNIR Stents bei Kindern wurden nicht nachgewiesen. Von der Anwendung des EluNIR Ridaforolimus freisetzenden Koronarstentsystems bei Kindern wird abgeraten.

5.6.4 ANWENDUNG BEI ÄLTEREN PERSONEN

Klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit des EluNIR Stents haben ergeben, dass der Stent bei älteren Personen ohne obere Altersgrenze verwendet werden kann.

5.7 MERKMALE VON LÄSIONEN/GEFÄßEN

Die Sicherheit und Wirksamkeit des EluNIR Stents bei Patientenpopulationen mit den folgenden klinischen Zuständen wurden nicht nachgewiesen:

- Okklusiver Thrombus und/oder ein Thrombus, der in einem Zielgefäß Thrombektomie erfordert
- Durchmesser der Koronararterien-Referenzgefäße <2,25 mm oder >4,25 mm
- Ungeschützte Hauptläsionen links ≥30% oder geplante ungeschützte Hauptintervention links
- Ostiale LAD- oder LCX-Läsionen [Stentimplantation in einem kranken Segment innerhalb von 5 mm vom ungeschützten linken Hauptstamm]
- Geplante Stentimplantation bei Läsionen in mehr als 2 (zwei) größeren Koronararterien (d. h. zwei aus LAD, LCX, RCA) und ihren jeweiligen Ästen [der Ramus Intermedius wird als Ast der LCX definiert]
- Geplante Stentimplantation bei mehr als zwei Läsionen pro Gefäß [zwei Läsionen, die durch weniger als 10 mm getrennt sind und die von einem einzelnen Stent abgedeckt werden können, werden als eine Läsion betrachtet]
- Bifurkationsläsionen bei geplanter dualer Stentimplantation
- Rezenter akuter Myokardinfarkt (STEMI)
- Stentimplantation bei Läsionen aufgrund von DES-Restenose

5.8 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN

Siehe Abschnitt 6.2 - *Arzneimittelinformationen, Arzneimittelwechselwirkungen*.

Es ist bekannt, dass verschiedene Arzneimittel den Ridaforolimus-Metabolismus beeinflussen, es können jedoch auch andere Arzneimittelwechselwirkungen auftreten. Ridaforolimus ist bekannt als ein Substrat für das Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) und das P-Glycoprotein (PgP). Die Absorption und nachfolgende Ausscheidung von Ridaforolimus kann deshalb von Medikamenten beeinflusst werden, die sich auf diese Verlaufsbahnen auswirken. Aufgrund der begrenzten systemischen Exposition gegenüber aus dem EluNIR Stent eluiertem Ridaforolimus (siehe Abschnitt 6.2 - *Arzneimittelinformationen, Arzneimittelwechselwirkungen*) wurden mit dem EluNIR Stent keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Aus diesem Grund sollte bei der Entscheidung, einem Patienten den EluNIR Stent zu implantieren, das Potenzial für sowohl systemische als auch lokale Arzneimittelwechselwirkungen in der Gefäßwand berücksichtigt werden, wenn dieser Patient ein Medikament mit bekannter Wechselwirkung mit Ridaforolimus einnimmt, oder bei der Entscheidung, eine Therapie mit einem solchem Arzneimittel bei einem Patienten einzuleiten, der vor kurzem einen EluNIR Stent erhalten hat.

5.9 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT) SICHERHEITSHINWEISE



Bei nicht-klinischen Tests hat sich der EluNIR Stent in einzelnen und überlappenden Konfigurationen bis zu einer Länge von 120 mm als bedingt MRT-kompatibel erwiesen. Patienten mit einem Implantat aus dieser Familie können in einem MR-System, das folgende Bedingungen erfüllt, sicher gescannt werden:

- Statisches Magnetfeld von ausschließlich 1,5 oder 3 Tesla
- Räumlicher Magnetfeld-Gradient von höchstens 3000 Gauß/cm (30 T/m) oder weniger
- Maximale, für MRT-Systeme angegebene ganzkörpergemittelte spezifische Absorptionsrate (SAR) von 2,0 W/kg in normalem Betriebsmodus

Unter den angegebenen Scanbedingungen ist beim EluNIR Stent ein maximaler Temperaturanstieg von 3 °C nach 15 Minuten kontinuierlichem Scannen (d. h. pro Impulsfolge) zu erwarten.

In nicht-klinischen Tests erstreckt sich das durch den EluNIR Stent verursachte Bildartefakt etwa 8 mm von diesem EluNIR Stent, wenn er mit einer Gradientenecho-Pulssequenz und einem 3-Tesla-MR-System abgebildet wird. Das Artefakt verdeckt das Vorrichtungslumen.

5.10 HANDHABUNG DES STENTS

- **Jeder Stent ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.** Nicht resterilisieren oder wiederverwenden. Das „Verfallsdatum“ auf dem Produktetikett beachten.
- **Das Folienbeutelchen ist keine sterile Barriere.** Die sterile Barriere wird durch den Innenbeutel innerhalb des Folienbeutelchens gebildet. **Nur der Inhalt des inneren Sterilisationsbeutelchens kann als steril angesehen werden. Die Außenfläche des inneren Sterilisationsbeutelchens ist NICHT steril.**
- **Den Stent nicht vom Implantationssystem entfernen.** Durch das Entfernen kann der Stent beschädigt werden und/oder eine Stent-Embolisation eintreten. Diese Komponenten sind zum Einsatz als komplettes System vorgesehen.
- Das Implantationssystem sollte nicht in Verbindung mit anderen Stents verwendet werden.
- 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 Implantationssystems aus der Verpackung, beim Platzieren über den Führungsdraht sowie beim Vorschieben durch den Adapter eines rotierenden Hämostaseventils und durch einen Führungskatheteransatz. Manipulationen, z. B. das Rollen des montierten Stents mit den Fingern, können eine Loslösung des Stents vom Ballon des Implantationssystems bewirken und zu einer Dislokation führen.
- Beim Auffädeln des Katheters auf den Führungsdraht für angemessene Unterstützung der Schaftsegmente sorgen.
- **Den Stent nicht mit den Fingern manipulieren, berühren oder handhaben,** da dies eine Beschädigung der Beschichtung sowie eine Verunreinigung oder Stentdislokation vom Ballon des Installationssystems bewirken kann.
- Nur geeignetes Inflationsmedium für den Ballon verwenden (siehe Abschnitt 10.4.3 - *Gebrauchsanweisung, Vorbereitung des Implantationssystems*). Zum Aufblasen des Ballons keine Luft oder gasförmigen Medien verwenden, da es sonst zu ungleichmäßiger Aufdehnung und zu Schwierigkeiten beim Entfalten des Stents kommen kann.

5.11 STENTANLAGE

5.11.1 VORBEREITUNG DES STENTS

- **Das Implantationssystem vor der Stententfaltung nicht anders als beschrieben vorbereiten oder vorinflatieren.** Die in Abschnitt 10.4.3 - *Gebrauchsanweisung, Vorbereitung des Implantationssystems* beschriebene Ballonentlüftungstechnik anwenden.
- **Beim Einführen des Implantationssystems in das Gefäß keinen negativen Druck am Implantationssystem anlegen.** Es kann sonst zu einer Dislokation des Stents vom Ballon kommen.
- Führungskatheter mit Lumengrößen verwenden, die für die Einführung des Stent-Implantationssystems geeignet sind (siehe Abschnitt 1.0 - *Produktbeschreibung*).

5.11.2 VERFAHREN ZUR STENTIMPLANTATION

- Die Läsion kann je nach Patientenzustand und Läsionseigenschaften mit einem entsprechend großen Ballon vordilatiert werden. Die entscheidenden klinischen Studien zu EluNIR zeigten, dass die direkte Implantation von EluNIR Stents bei Patienten, die mit einer Läsion behandelt wurden und kein mehrzeitiges Verfahren hatten, in der Praxis sicher war.
- Den Stent nicht erweitern, wenn er nicht richtig im Gefäß positioniert ist (siehe Abschnitt 5.12 - *Vorsichtsmaßnahmen, Verfahren zur Entfernung des Stentsystems*).
- Eine Stentimplantation kann zu einer Dissektion des Gefäßes distal und/oder proximal des Stents führen und einen akuten Gefäßverschluss herbeiführen, der zusätzliche Interventionen erforderlich macht (Koronare Bypass-Operation (CABG), nochmalige Dilatation, Implantation zusätzlicher Stents usw.).
- Bei der Behandlung mehrerer Läsionen zunächst eine Stentimplantation an der distalen Läsion und dann an der proximalen Läsion vornehmen. Durch eine Stentplatzierung in dieser Reihenfolge erübrigt sich eine Durchquerung des proximalen Stents zur Platzierung des distalen Stents, wodurch die Möglichkeit einer Dislokation des proximalen Stents vermieden wird.
- Eine zusätzliche Expansion eines entfalteten Stents kann eine durchflussbegrenzende Dissektion verursachen. Diese kann durch Implantation eines weiteren Stents behandelt werden. Werden mehrere Stents implantiert, sollten sich die Enden etwas überlappen.
- Die Stentanlage kann die Durchgängigkeit von Seitenästen gefährden.
- **Den auf dem Produktetikett angegebenen Nennberstdruck (RBP) nicht überschreiten.** Der Ballondruck muss während der Inflation überwacht werden. Die Anwendung eines höheren Drucks als des auf dem Produktetikett angegebenen Drucks kann zur Ruptur des Ballons mit eventuellen arteriellen Schäden und Dissektion führen. Der Innendurchmesser des Stents sollte etwa 1,1 mal so groß sein, wie der Referenzgefäßdurchmesser.
- Ein nicht expandierter Stent darf nur ein einziges Mal in den Führungskatheter zurückgezogen werden. Ein nicht expandierter Stent darf nach dem Zurückziehen in den Führungskatheter nicht erneut in die Arterie eingeführt werden. Es dürfen darüber hinaus keine weiteren Bewegungen in das distale Ende und aus dem distalen Ende des Führungskatheters heraus durchgeführt werden, da der Stent beschädigt werden kann, wenn er im nicht entfalten Zustand in den Führungskatheter zurückgezogen wird.
- Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt während des Zugangs zur Läsion oder während des Zurückziehens der Pre-Stent-Implantation ein **Widerstand** zu spüren sein, muss das System entsprechend den Anweisungen im Abschnitt 5.12 - *Vorsichtsmaßnahmen, Verfahren zur Entfernung des Stentsystems* entfernt werden.
- Stentbergungsmethoden (z. B. die Verwendung zusätzlicher Drähte, Schlingen und/oder Zangen) können zu zusätzlichen Verletzungen des Koronargefäßsystems und/oder der vaskulären Zugangsstelle führen. Mögliche Komplikationen sind u. a. Blutung, Hämatome, Pseudoaneurysma bzw. die Perforation von Gefäßen.

- Obwohl der Ballon des Stent-Implantationssystems fest genug ist, um den Stent ohne Ruptur zu expandieren, kann ein umlaufender Riss distal zum Stent und vor der vollständigen Expansion des Stents dazu führen, dass der Ballon am Stent haften bleibt und chirurgisch entfernt werden muss. Im Falle einer Ruptur des Ballons muss dieser zurückgezogen und gegebenenfalls ein neuer Dilatationskatheter über dem Führungsdraht eingesetzt werden, um die Expansion des Stents abzuschließen.
- Sicherstellen, dass der mit dem Stent versorgte Bereich die gesamte Läsion/Dissektionsstelle abdeckt und dass zwischen den Stents keine Lücken bestehen.
- Den Katheter nicht mehr als eine (1) volle Umdrehung drehen.
- Beim Wiedereinsetzen des Katheters das Führungsdrahtlumen vor der Wiedereinführung spülen.

5.12 VERFAHREN ZUR ENTFERNUNG DES STENTSYSTEMS

5.12.1 ENTFERNUNG DES STENT-IMPLANTATIONSSYSTEMS VOR STENTENTFALTUNG

Wenn ein Stentsystem vor der Entfaltung des Stents entfernt werden muss, sicherstellen, dass der Führungskatheter coaxial zum Stent-Implantationssystem positioniert ist, und das Stent-Implantationssystem vorsichtig in den Führungskatheter zurückziehen. Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt beim Zurückziehen des Stents zum Führungskatheter hin ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren sein, müssen Stent-Implantationssystem und Führungskatheter als eine Einheit entfernt werden. Dies sollte unter direkter Visualisierung mit Fluoroskopie erfolgen.

5.12.2 ZURÜCKZIEHEN DES STENT-IMPLANTATIONSSYSTEMS AUS DEM ENTFALTETEN STENT

1. Den Ballon deflatieren, indem negativer Druck am Inflationsgerät angelegt wird. Das Deflatieren größerer und längerer Ballons nimmt mehr Zeit in Anspruch (bis zu 30 Sekunden) als das Deflatieren kleinerer und kürzerer Ballons. Die Ballondeflation unter Fluoroskopie bestätigen und weitere 10 bis 15 Sekunden warten.
2. Das Inflationsgerät auf „negativen“ oder „neutralen“ Druck bringen.
3. Den Führungskatheter direkt außerhalb des Koronarostiums in Position bringen und verankern. Die Position des Führungsdrahtes über dem Stentsegment beibehalten.
4. Das Stent-Implantationssystem unter langsamem und gleichmäßigem Druck vorsichtig entfernen.
5. Die ausreichende Abdichtung des hämostatischen Ventils bestätigen.

Falls beim Zurückziehen des Implantationssystems ein Widerstand zu spüren ist, die Ballondeflation anhand der folgenden Schritte verbessern:

- Den Ballon nochmals auf den Nenndruck inflatieren.
- Die obigen Schritte 1 bis 5 wiederholen.

Ein Nichtbefolgen dieser Schritte und/oder Ausüben von übermäßigem Druck auf das Implantationssystem kann zum Verlust oder zur Beschädigung des Stents und/oder von Komponenten des Implantationssystems führen.

Falls es notwendig ist, den Führungsdraht für nachfolgende Zugänge zur Arterie bzw. Läsion zu verwenden, den Führungsdraht liegen lassen, während alle anderen Systemkomponenten entfernt werden.

Stentbergungsmethoden (z. B. zusätzliche Drähte, Schlingen und/oder Zangen) können zu zusätzlichen Verletzungen des Koronargefäßsystems und/oder des Gefäßzugangsbereichs führen. Mögliche Komplikationen sind u. a. Blutung, Hämatoembildung oder Pseudoaneurysma bzw. die Perforation von Gefäßen.

5.13 NACH DEM EINGRIFF

- Um eine Beeinträchtigung der Stentanlage, -apposition und/oder -geometrie zu vermeiden, muss besonders vorsichtig vorgegangen werden, wenn ein frisch entfalteter Stent mit einem intravaskulären Ultraschall (IVUS)-Katheter, einem koronaren Führungsdraht, einem optischen Kohärenztomografie (OCT)-Katheter, einem Ballonkatheter oder einem Implantationssystem passiert werden soll.
- Nach der Dilatation: Es muss auf jeden Fall sichergestellt werden, dass der Stent ausreichend aufgeweitet ist. Falls der entfaltete Stent nicht vollständig an der Gefäßwand anliegt, kann ein Ballon mit größerem Durchmesser, jedoch etwas kürzer (ca. 2 mm) als der Stent, benutzt werden, um den Stent weiter zu expandieren. Die Dilatation nach der Entfaltung kann mithilfe eines dünnen, unnachgiebigen Hochdruck-Ballonkatheters durchgeführt werden. Der Ballon darf nicht aus dem gestenteten Bereich hinausragen. Den Trägerballon des Stents nicht für Dilatation nach der Entfaltung verwenden.
- Nach dem Eingriff muss eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2 - *Vorsichtsmaßnahmen, Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern*). Patienten, die (z. B. sekundär zu aktiver Blutung) eine frühzeitige Beendigung der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern erfordern, müssen sorgfältig auf kardiale Ereignisse überwacht werden. Die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes des Patienten so bald wie möglich wieder aufgenommen werden.
- Falls der Patient eine bildgebende Untersuchung benötigt, ist der Abschnitt 5.9 - *Vorsichtsmaßnahmen, Magnetresonanztomographie (MRT)* zu beachten.

6 ARZNEIMITTELINFORMATIONEN

6.1 WIRKUNGSMECHANISMUS

Der Mechanismus, durch den der EluNIR Stent das neointimale Wachstum hemmt, wie in präklinischen und klinischen Studien beobachtet, wurde nicht nachgewiesen. Auf zellulärer Ebene hemmt Ridaforolimus die wachstumsfaktorstimulierte Zellproliferation. Auf molekularer Ebene bildet Ridaforolimus einen Komplex mit dem zytoplasmischen Protein FKBP-12 (FK 506 Bindeprotein). Dieser Komplex bindet an und stört das FKBP-12 Rapamycin-assoziierte Protein (FRAP), auch bekannt als „Ziel des Rapamycins im Säugetier“ (Mammalian Target of Rapamycin, mTOR), das durch Zellzyklusarrest in der späten G1-Phase zur Hemmung des Zellmetabolismus, des Wachstums und der Proliferation führt.

6.2 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN

Ridaforolimus wird von dem Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) in der Leber umfassend metabolisiert und ist ein Substrat für den Antiporter P-Glykoprotein (PgP). Die Absorption und nachfolgende Ausscheidung von Ridaforolimus wird deshalb unter Umständen von Medikamenten beeinflusst, die sich auch auf die CYP3A4- und PgP-Verlaufsbahnen auswirken. Aufgrund der begrenzten systemischen Exposition gegenüber aus dem EluNIR Stent eluiertem Ridaforolimus wurden mit dem EluNIR Stent keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Jedoch sollte bei der Entscheidung, einem Patienten den EluNIR Stent zu implantieren, das Potenzial für sowohl systemische als auch lokale Arzneimittelwechselwirkungen in der Gefäßwand berücksichtigt werden, wenn dieser Patient ein Medikament mit bekannter Wechselwirkung mit Ridaforolimus einnimmt.

Als orales Medikament verordnet kann Ridaforolimus mit CYP3A4/PgP-Inhibitoren und/oder CYP3A4/PgP-Induktoren interagieren. Arzneimittel, die starke Inhibitoren von CYP3A4 oder PgP sind, können den Metabolismus von Ridaforolimus in vivo reduzieren. Daher kann durch die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4- bzw. PgP-Inhibitoren die Konzentrationen von Ridaforolimus im Blut erhöht werden. Arzneimittel, die starke CYP3A4- bzw. PgP-Induktoren sind, können den Metabolismus von Ridaforolimus in vivo erhöhen, was zu verminderten Konzentrationen von Ridaforolimus im Blut führt.

6.3 MUTAGENESE, KARZINOGENITÄT UND REPRODUKTIVE TOXIZITÄT

6.3.1 MUTAGENESE

Das mutagene Potential des EluNIR Stents wurde in drei separaten Assays, in Bakterien und in Säugetierzellen untersucht. Das Potential, Mutationen in *S. typhimurium*- und *E. coli*-Stämmen rückgängig zu machen, wurde in vitro im Standard-Ames-Assay beurteilt. L5178Y/TK+/- Maus-Lymphomzellen wurden ebenfalls zur in-vitro-Bewertung des Potentials, Vorwärtsmutationen am Thymidinkinase (Tk)-Locus auszulösen, herangezogen. Schließlich wurden die möglichen clastogenen Effekte des EluNIR Stents in vivo mithilfe des Maus-Mikronucleus-Tests ermittelt. In keiner dieser Studien wurde ein Hinweis auf das mutagene Potential beobachtet.

6.3.2 KARZINOGENITÄT

Formale Karzinogenitätstests wurden am EluNIR Stent nicht durchgeführt. Das karzinogene Potential des EluNIR Stents ist minimal, aufgrund der begrenzten Zeitspanne der Ridaforolimus-Freisetzung, der Typen und Mengen der vorliegenden Materialien sowie der günstigen Ergebnisse des Mutagenese-Tests.

6.3.3 REPRODUKTIVE TOXIZITÄT

Formale Tests zur reproduktiven Toxizität wurden am EluNIR Stent nicht durchgeführt. Das reproduktive Potential des EluNIR Stents ist minimal, aufgrund der begrenzten Zeitspanne der Ridaforolimus-Freisetzung sowie der Typen und Mengen der vorliegenden Materialien.

7 MÖGLICHE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / KOMPLIKATIONEN

Nachstehend eine Liste der möglichen unerwünschten Wirkungen (z. B. Komplikationen), die bei der Verwendung des EluNIR Ridaforolimus freisetzenden Koronarstentsystems auftreten können.

Unerwünschte Ereignisse (in alphabetischer Reihenfolge), die bei perkutanen Koronar- und Behandlungsverfahren auftreten können, bei denen Koronarstents in nativen Koronararterien verwendet werden, sind unter anderem:

- Akuter Myokardinfarkt
- Allergische Reaktion oder Überempfindlichkeit auf die Stentkomponenten oder die Kontrastmittel
- Aneurysma
- Angina pectoris
- Angst
- Blutungskomplikationen, die eine Transfusion oder chirurgische Reparaturen erfordern können
- Distale Embolien
- Endokarditis
- Falsche Anbringung / Migration / Embolisation des Stents
- Fehlgeschlagene Implantation des Stents an der vorgesehenen Stelle
- Fieber oder pyrogene Reaktionen
- Herzbeuteltamponade
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- Herzschock
- Hypertonie
- Hypotonie
- Infektionen
- Kammerflimmern
- Komplikationen an der Zugangsstelle*
- Koronararterienkomplikationen**
- Lungenversagen
- Myokardischämie
- Nierenversagen
- Notwendigkeit eines Koronararterien-Bypass (CABG) als Notfall bzw. nicht als Notfall
- Palpitationen
- Perforation des Herzens oder der großen Gefäße
- Perikarderguss
- Schlaganfall / apoplektischer Insult (CVA) / Transitorische ischämische Attacke (TIA)

- Stent-Kompression
- Thrombose eines Stents
- Tod
- Übelkeit und Erbrechen
- Vasovagale Reaktion
- Verzögerte Endothelialisierung
- Volumenüberlastung

* Einschließlich arteriovenöser Fistel, Hämatome, Infektionen, Nervenverletzung, Schmerz, peripherer Ischämie, Phlebitis, Pseudoaneurysmen
 ** Einschließlich abrupten Verschlusses, Dissektion, Embolie, Verletzung, Perforation, Plaque-Ruptur/Shift, Restenose, Ruptur, Krampf, Thrombose und totaler Okklusion

Die Exposition eines Patienten gegenüber Ridaforolimus hängt unmittelbar mit der Gesamtlänge des implantierten Stents zusammen. Die tatsächlichen Nebenwirkungen/Komplikationen, die bei der Verwendung von Ridaforolimus in Medikament-freisetzenden Stents (DES) auftreten können, sind nicht hinlänglich bekannt. Die unerwünschten Ereignisse, die bei der intravenösen Injektion von Ridaforolimus beim Menschen unter anderem auftreten können, sind nachstehend angeführt. Diese Ereignisse beruhen auf Erfahrungen mit dem Medikament in Phase-I/II Onkologiestudien, durchgeführt von Merck Sharp & Dohme Corp. und Ariad Pharmaceuticals Inc. Die Konzentrationen bei systemischer Exposition in repräsentativen Phase-I-Studien waren um 150 mal größer als mit dem EluNIR Stent vorhersehbar.

Mögliche unerwünschte Ereignisse (UE) und unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) bei systemischer Exposition von Ridaforolimus:

- Alopezie
- Anämie
- Anorexie
- Akneiforme Dermatitis
- Akutes Nierenversagen
- Ausschlag
- Dehydratation
- Diarrhoe
- Erbrechen
- Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut
- Erhöhte Aspartataminotransferase
- Ermüdung
- Febrile Neutropenie
- Fieber
- Geschmacksstörung
- Gewichtsverminderung
- Hypercholesterinämie
- Hyperglykämie
- Hypertriglyzeridämie
- Hypokaliämie
- Hypophosphatämie
- Kreatinphosphokinase im Blut
- Leukopenie
- Nagelerkrankung
- Obstipation
- Parästhesie
- Pneumonie
- Pneumonitis
- Pruritus
- Schleimhautentzündung
- Stomatitis
- Thrombozytopenie
- Übelkeit

Es können auch andere mögliche unerwünschte Ereignisse auftreten, die zu diesem Zeitpunkt unvorhersehbar sind.

8 INDIVIDUALISIERUNG DER BEHANDLUNG

Die Risiken und Nutzen sollten für jeden Patienten abgewogen werden, bevor das EluNIR Stentsystem verwendet wird. Die Kriterien für die Auswahl der Patienten sollten unter anderem eine Bewertung des Risikos einer langfristigen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern enthalten. Die Stentimplantation wird in der Regel bei Patienten vermieden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen (z. B. Patienten mit rezenter aktiver Gastritis oder mit peptischer Ulkuserkrankung), da hier eine Antikoagulationstherapie kontraindiziert wäre.

In Kombination mit dem EluNIR Stent sind Thrombozytenaggregationshemmer zu verwenden. Siehe auch Abschnitt 5.2 - *Vorsichtsmaßnahmen, Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern*, Abschnitt 5.6 - *Vorsichtsmaßnahmen, Anwendung bei speziellen Populationen* sowie Abschnitt 5.7 - *Vorsichtsmaßnahmen, Merkmale von Läsionen/Gefäßen*.

Prämorbid Zustände, die das Risiko von schlechten Erstergebnissen oder das Risiko einer Notfall-Überweisung für eine Bypass-Operation erhöhen (Diabetes mellitus, Nierenversagen und starke Adipositas) sollten überprüft werden.

8.1 PATIENTENBERATUNG UND PATIENTENINFORMATION

Ärzte sollten bei der Patientenberatung zu diesem Produkt:

- die mit der Stentanlage verbundenen Risiken besprechen
- die mit einem Ridaforolimus freisetzenden Stent verbundenen Risiken besprechen
- die Risiken eines vorzeitigen Abbruchs der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern besprechen
- die Risiken einer späten Stentthrombose bei Verwendung von DES in einer Untergruppe von Patienten mit erhöhtem Risiko besprechen
- die Risiken/Nutzen für den jeweiligen Patienten besprechen
- die Rückkehr zur gewohnten Lebensweise unmittelbar nach dem Verfahren und langfristig besprechen

8.2 KLINISCHER NUTZEN

Das Koronarstentsystem EluNIR™ hat mittels niedriger Stentthrombose- und TLF-Raten (target lesion failure, Zielgefäßversagen) herausragende klinische Ergebnisse gezeigt und sich nach 12 Monaten in einer breiten Population ohne bedenkliche Sicherheitssignale in den verfügbaren klinischen Daten gegenüber dem anderen auf dem Markt befindlichen Produkt, dem Resolute von Medtronic, als nicht unterlegen erwiesen.

9 LIEFERFORM

Steril - Das System ist mit Ethylenoxidgas sterilisiert und pyrogenfrei. Es ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht resterilisieren. Nicht verwenden, wenn die Verpackung offen oder beschädigt ist. Vor dem Ablaufdatum („Verfalls“-Datum) verwenden.

Inhalt - Ein (1) EluNIR Ridaforolimus freisetzendes Koronarstentsystem; eine (1) Spülhilfe (montiert auf der ringförmigen Koronarverpackung mit Luer-Anschluss); eine (1) Stentimplantatkarte

Lagerung - Trocken, dunkel und kühl aufbewahren. Bis zur Verwendung im Karton aufbewahren. Bei bis zu 25 °C lagern, vorübergehende Werte von bis zu 40 °C sind zulässig.

10 GEBRAUCHSANWEISUNG

10.1 ÜBERPRÜFUNG VOR VERWENDUNG

Die sterile Verpackung vor dem Öffnen sorgfältig auf Schäden der Sterilbarriere (Sterilgutbeutelchen) prüfen. **Nicht verwenden, wenn die sterile Verpackung beschädigt ist.**

- Nach dem „Verfalls“-Datum nicht verwenden.
- Folienbeutelchen aufreißen und Innenbeutelchen herausnehmen.

HINWEIS Die Außenfläche des inneren Sterilisationsbeutelchens ist **NICHT** steril. Das innere Sterilisationsbeutelchen öffnen und das Produkt mittels aseptischer Technik in den sterilen Bereich schieben oder fallen lassen.

- Vor Verwenden des EluNIR Stentsystems das System vorsichtig aus der Verpackung nehmen und auf verbogene Abschnitte, Knicke und sonstige Schäden prüfen. Sicherstellen, dass der Stent nicht über die strahlendichten Ballonmarkierungen hinausragt. Nicht verwenden, wenn Schäden festgestellt werden. Den Stent **nicht mit den Fingern manipulieren, berühren oder handhaben**, da dies eine Beschädigung der Beschichtung sowie eine Verunreinigung oder Stentdislokation vom Implantationsballon bewirken kann.

HINWEIS Den Katheter nicht weiter verwenden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Verwendung des EluNIR RX Stentsystems der proximale Schaft aus Edelstahl gebogen oder geknickt wurde.

10.2 ERFORDERLICHE MATERIALIEN

Die folgende Liste enthält die für das Verfahren erforderlichen Materialien:

- Geeignete(r) Führungskatheter. Siehe Tabelle 1 - *EluNIR Ridaforolimus freisetzendes Koronarstentsystem - Produktbeschreibung*.
- 2-3 Spritzen (10-20 ml)
- 1.000 u/500 ml sterile heparinisierte physiologische Kochsalzlösung (HepNS)
- Führungsdraht (0,36 mm x 175 cm [Mindestlänge])
- Rotierendes Hämostaseventil
- Kontrastmittel, im Verhältnis 1:1 mit heparinisierte physiologischer Kochsalzlösung verdünnt
- Inflationsgerät
- Dilatationskatheter für vor der Entfaltung
- 3-Wege-Absperrhahn
- Torquer
- Führungsdraht-Einführbesteck
- Geeignete Arterien-schleuse
- Geeignete Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

10.3 BERICHT ÜBER VORKOMMNISSE

Im Falle eines schwerwiegenden Vorkommnisses im Zusammenhang mit dem Koronarstentsystem EluNIR™ wenden Sie sich bitte an Medinol unter complainthandling@medinol.com und melden Sie das Ereignis den örtlichen Gesundheitsbehörden.

10.4 VORBEREITUNG

10.4.1 ENTFERNEN DER VERPACKUNG

HINWEIS

Das Folienbeutelchen ist keine sterile Barriere. Die sterile Barriere wird durch den Innenbeutel (Sterilisationsbeutelchen) innerhalb des Folienbeutelchens gebildet. Nur der Inhalt des Innenbeutelchens kann als steril angesehen werden. Die Außenfläche des inneren Sterilisationsbeutelchens ist NICHT steril.

- 1. Das Implantationssystem zur Vorbereitung vorsichtig aus seinem Schutzschlauch nehmen. Bei Verwendung eines Rapid Exchange (RX)-Systems den Hypotube 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.

10.4.2 SPÜLEN DES FÜHRUNGSDRAHT-LUMENS

Das Führungsdraht-Lumen mithilfe der mitgelieferten Spülhilfe mit HepNS spülen. Die Spülhilfe in die Katheterspitze einführen und so lange spülen, bis Flüssigkeit aus der Austrittskerbe des Führungsdrahtes austritt.

HINWEIS

Manipulationen des Stents während des Spülens des Führungsdraht-Lumens vermeiden, da seine die Platzierung auf dem Ballon hierdurch beeinträchtigt werden kann.

10.4.3 VORBEREITUNG DES IMPLANTATIONSSYSTEMS

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

HINWEIS

Beim Einführen des Implantationssystems in das Gefäß keinen negativen Druck am Implantationssystem anlegen. Es kann sonst zu einer Dislokation des Stents vom Ballon kommen.

HINWEIS

Falls Luftblasen im Schaft sichtbar sind, die Schritte 3 bis 5 im Abschnitt 10.4.3 - *Gebrauchsanweisung, Vorbereitung des Implantationssystems* wiederholen, um eine ungleichmäßige Stentexpansion zu vermeiden.

10.5 VERFAHREN ZUR IMPLANTATION

- 1. Die Gefäßzugangsstelle unter Befolgung von Standardverfahren vorbereiten.
- 2. Die Läsion kann je nach Patientenzustand und Läsionseigenschaften mit einem entsprechend großen Ballon vordilatiert werden. **Falls eine Vordilatation durchgeführt wird**, sollte die Länge der mit dem PTCA-Ballon erzielten Vordilatation beschränkt werden, um Gefäßverletzungen außerhalb des Bereichs des EluNIR Stents zu vermeiden.
- 3. Die Stentgröße muss sich bei langen Läsionen nach dem Durchmesser des distalsten Teils des Gefäßes richten.

HINWEIS

Wenn bei engen Läsionen zwei verschiedene Stentdurchmesser zur Wahl stehen, den Stent mit dem kleineren Durchmesser wählen und dilatieren.

- 4. Neutralen Druck auf dem am Implantationssystem angebrachten Inflationsgerät aufrechterhalten. Das rotierende Hämostaseventil so weit wie möglich öffnen.
- 5. Das Implantationssystem auf den proximalen Teil des Führungsdrahtes auffädeln, dabei die Position des Führungsdrahtes über die Zielläsion beibehalten.
- 6. Das Implantationssystem vorsichtig in den Führungskatheter und dann über den Führungsdraht zur Zielläsion vorschieben. Bei Verwendung eines Rapid Exchange (RX)-Systems 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 unverhältnismäßiger Kraft führt gegebenenfalls zur Beschädigung oder Dislokation des Stents. Die Führungsdrahtposition über der Läsion beibehalten und Implantationssystem und Führungskatheter als Einheit entfernen.

- 7. Das Implantationssystem unter direkter fluoroskopischer Visualisierung über den Führungsdraht zur Zielläsion vorschieben. Mit den strahlendichten Ballonmarkierungen den Stent über 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 5.12 - *Vorsichtsmaßnahmen, Verfahren zur Entfernung des Stentsystems*). Die Ballonmarkierungen geben sowohl die Stentränder als auch die Ballonschultern an. Den Stent nicht expandieren, wenn er nicht richtig in der Zielläsion positioniert ist.

HINWEIS

Wenn das Stentsystem vor der Entfaltung entfernt werden muss, sicherstellen, dass der Führungskatheter koaxial zum Stent-Implantationssystem positioniert ist, und das Stent-Implantationssystem dann vorsichtig in den Führungskatheter zurückziehen. Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt beim Zurückziehen des Stents zum Führungskatheter hin ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren sein, müssen Stent-Implantationssystem und Führungskatheter als eine Einheit entfernt werden. Dies sollte unter direkter Visualisierung mit Fluoroskopie erfolgen.

- 8. Das rotierende Hämostaseventil festziehen. Der Stent kann nun entfaltet werden

10.6 VERFAHREN ZUR STENTENTFALTUNG

- 1. Vor der Entfaltung anhand der strahlendichten 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 Implantationssystem angelegt wird, bis der Stent vollständig expandiert ist. Den Stent ganz expandieren. Hierzu mindestens auf den Nenndruck dilatieren. In der Regel wird ein anfänglicher Entfaltungsdruck angestrebt, bei dem der Stentinnendurchmesser etwa 1,1 mal so groß wie der Referenzgefäßdurchmesser ist.
- 3. Die Stentgröße muss sich bei langen Läsionen nach dem Durchmesser des distalsten Teils des Gefäßes richten, wobei der Stent mindestens auf den Nenndruck expandiert werden muss. Den Druck 30 Sekunden lang aufrechterhalten. Falls erforderlich, kann der Druck im Implantationssystem nochmals bzw. weiter erhöht werden, um eine vollständige Apposition des Stents an der Arterienwand sicherzustellen.
- 4. Den Druck 30 Sekunden lang aufrechterhalten, um für eine vollständige Expansion des Stents zu sorgen. Die Stentexpansion sollte mittels Fluoroskopie visualisiert werden, um den optimalen Stentdurchmesser im Vergleich zu den proximalen und distalen Durchmessern der nativen Koronararterie (Referenzgefäßdurchmesser) richtig beurteilen zu können. Der Stent muss für eine optimale Stentexpansion und eine ordnungsgemäße Apposition vollständig an der Arterienwand anliegen.

HINWEIS

Für Anweisungen zum Zurückziehen des Stent-Implantationssystems siehe Abschnitt 10.7 - *Verfahren zur Entfernung des Stent-Implantationssystems*.

- 5. Falls erforderlich, kann der Druck im Implantationssystem nochmals bzw. weiter erhöht werden, um eine vollständige Apposition des Stents an der Arterienwand sicherzustellen.

HINWEIS

Den angegebenen Nennberstdruck (RBP) von 18 atm (1824 kPa) nicht überschreiten.

- 6. Die gesamte Läsion und den mit dem Ballon behandelten Bereich (einschließlich Dissektionen) mit dem EluNIR Stent abdecken, wobei gesundes Gewebe proximal und distal der Läsion ebenfalls ausreichend durch den Stent abgedeckt sein muss.
- 7. Den Ballon deflatieren, indem 30 Sekunden lang am Inflationsgerät aspiriert wird. Die vollständige Deflation des Ballons bestätigen, bevor versucht wird, das Implantationssystem zu bewegen. Falls beim Zurückziehen des Stent-Implantationssystems ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren ist, besonders auf die Position des Führungskatheters achten.

HINWEIS

Für Anweisungen zum Zurückziehen des Stent-Implantationssystems siehe Abschnitt 10.7 - *Verfahren zur Entfernung des Stent-Implantationssystems*.

- 8. Mithilfe von standardmäßigen Angiographietechniken Stentposition und -entfaltung bestätigen. Für optimale Ergebnisse muss das gesamte stenotische Arteriensegment vom Stent abgedeckt sein. Die Stentexpansion sollte mittels Fluoroskopie visualisiert werden, um den optimalen expandierten Stentdurchmesser im Vergleich zu dem bzw. den proximalen und distalen Durchmesser(n) der nativen Koronararterie 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.
- 9. Falls die Größe 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-Balldilatationskatheters weiter expandiert werden. Falls dies erforderlich ist, sollte das gestentete Segment erneut vorsichtig mit einem prolapierten Führungsdraht passiert werden, um eine Beeinträchtigung der Stentgeometrie zu vermeiden. **Entfaltete Stents dürfen nicht ohne ausreichende Expansion belassen werden.**

VORSICHT

Den Stent nicht über die folgenden Grenzwerte hinaus dilatieren:

NOMINALER STENTDURCHMESSER	DILATATIONSGRENZEN
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 VERFAHREN ZUR ENTFERNUNG

10.7.1 ZURÜCKZIEHEN DES STENTIMPLANTATIONSKATHETERS AUS DEM ENTFALTETEN STENT:

1. Den Ballon deflatieren, indem negativer Druck am Inflationsgerät angelegt wird. Das Deflatieren größerer und längerer Ballons nimmt mehr Zeit in Anspruch (bis zu 30 Sekunden) als das Deflatieren kleinerer und kürzerer Ballons. Die Ballondeflation unter Fluoroskopie bestätigen und weitere 10 bis 15 Sekunden warten.
2. Das Inflationsgerät auf „negativen“ oder „neutralen“ Druck bringen.
3. Den Führungskatheter direkt außerhalb des Koronarostiums in Position bringen und verankern. Die Platzierung des Führungsdrahtes über dem Stentsegment beibehalten.
4. Das Stent-Implantationssystem unter langsamem und gleichmäßigem Druck vorsichtig entfernen.
5. Die ausreichende Abdichtung des hämostatischen Ventils bestätigen.

Falls beim Zurückziehen des Stentimplantationskatheters Widerstand zu spüren ist, die Ballondeflation anhand der folgenden Schritte verbessern:

- Den Ballon nochmals auf den Nenndruck inflatieren.
- Die obigen Schritte 1 bis 5 wiederholen.

10.7.2 BESTÄTIGUNG DER STENTENTFALTUNG NACH ZURÜCKZIEHEN DES STENT-IMPLANTATIONSSYSTEMS:

1. Mithilfe von standardmäßigen Angiographietechniken Stentposition und -entfaltung bestätigen. Für optimale Ergebnisse muss das gesamte stenotische Arteriensegment vom Stent abgedeckt sein. Die Stentexpansion sollte mittels Fluoroskopie visualisiert werden, um den optimalen expandierten Stentdurchmesser im Vergleich zu dem bzw. den proximalen und distalen Durchmesser(n) der nativen Koronararterie 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.
2. Falls mehr als ein EluNIR 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.
3. Um sicherzustellen, dass keine Lücken zwischen den Stents vorhanden sind, müssen sich die Ballonmarkierungsbänder des zweiten EluNIR Stents vor der Expansion im entfalteten Stent befinden.
4. Stentposition und angiographische Ergebnisse erneut bestätigen, um den gestenteten Bereich zu beurteilen. Inflationen wiederholen, bis eine optimale Stententfaltung erzielt ist. Falls eine Nachdilatation erforderlich ist, sicherstellen, dass der endgültige Stentdurchmesser dem Referenzgefäßdurchmesser entspricht. **Sicherstellen, dass der Stent an der Arterienwand anliegt.**

10.8 DILATATION VON STENTSEGMENTEN NACH DER ENTFALTUNG

1. Es muss auf jeden Fall sichergestellt werden, dass der Stent ausreichend aufgeweitet ist.
2. Falls der Durchmesser des entfalteten 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. Dies kann mithilfe eines dünnen, unnachgiebigen Hochdruck-Ballonkatheters durchgeführt werden. Falls dies erforderlich ist, muss das gestentete Segment erneut vorsichtig mit einem prolabierte Führungsdraht passiert werden, um eine Dislokation des Stents zu vermeiden. Der Ballon muss sich in der Mitte des Stents befinden und darf nicht aus der gestenteten Region hinausragen.

VORSICHT

Den Stent nicht über die im Abschnitt 10.6-9 angegebenen Grenzwerte hinaus dilatieren.

11 VORSICHTSMASSNAHMEN BEI WIEDERVERWENDUNG

Nicht verwenden, wenn die sterile Barriere beschädigt ist.

Falls eine Beschädigung festgestellt wird, kontaktieren Sie bitte Ihren Medinol Vertreter.

Nur für den Gebrauch bei einem Patienten vorgesehen.

Nicht wiederverwenden, wiederaufbereiten oder resterilisieren.

Sichere Entsorgung.

Entsorgen Sie das Produkt und seine Verpackung nach der Verwendung gemäß den Richtlinien des Krankenhauses sowie den Vorgaben der Verwaltung und der lokalen Behörden.

12 GEWÄHRLEISTUNGSAUSSCHLUSS UND HAFTUNGSBESCHRÄNKUNG

Es bestehen in Bezug auf das bzw. die in dieser Veröffentlichung beschriebene(n) Produkt(e) von Medinol weder eine ausdrückliche noch implizierte Garantie, einschließlich ohne Einschränkung einer implizierten Garantie der Marktgängigkeit oder Eignung für einen bestimmten Zweck. Medinol haftet unter keinen Umständen für direkte, beiläufig entstandene oder Folgeschäden, sofern nicht ausdrücklich durch entsprechendes Recht geregelt. Keine Person hat die Befugnis, Medinol an eine Zusicherung oder Garantie zu binden, mit Ausnahme der ausdrücklich hier festgesetzten Bestimmungen.

Beschreibungen oder Spezifikationen in gedruckten Materialien von Medinol, einschließlich dieser Veröffentlichung, dienen ausschließlich der allgemeinen Beschreibung des Produkts zum Herstellungszeitpunkt und stellen keinerlei ausdrückliche Garantien dar.

Medinol übernimmt keine Verantwortung für direkte, beiläufig entstandene oder Folgeschäden, die durch die Wiederverwendung des Produktes entstehen.

EluNIR ist ein Warenzeichen von Medinol Ltd.

Die Produkte von Medinol unterliegen einem oder mehreren angemeldeten und erteilten europäischen und US-amerikanischen Patenten.

SOMMARIO

35	SIMBOLI UTILIZZATI NELLE ETICHETTE		
	1 DESCRIZIONE DEL PRODOTTO		
	1.1 DESCRIZIONE DEI COMPONENTI DEL DISPOSITIVO		
	1.2 DESCRIZIONE DEL FARMACO		
	2 INDICAZIONI PER L'USO		
	3 CONTROINDICAZIONI		
	4 AVVERTENZE		
36	5 PRECAUZIONI		
	5.1 PRECAUZIONI GENERALI		
	5.2 REGIME ANTIPIASTRINICO		
	5.3 USO DI STENT MULTIPLI		
	5.4 USO INSIEME AD ALTRE PROCEDURE		
	5.5 BRACHITERAPIA		
	5.6 USO IN POPOLAZIONI SPECIALI		
	5.7 CARATTERISTICHE DELLE LESIONI/DEI VASI		
	5.8 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE		
	5.9 INFORMAZIONI DI SICUREZZA PER L'IMAGING A RISONANZA MAGNETICA (RM)		
	5.10 MANIPOLAZIONE DELLO STENT		
	5.11 POSIZIONAMENTO DELLO STENT		
	5.12 RIMOZIONE DEL SISTEMA DI STENT		
		5.13 DOPO LA PROCEDURA	
	6 INFORMAZIONI SUL FARMACO		
	6.1 MECCANISMO DI AZIONE		
	6.2 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE		
	6.3 MUTAGENESI, CARCINOGENICITÀ E TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA		
	7 POSSIBILI EVENTI AVVERSI/COMPLICANZE		
	8 PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO		
	8.1 CONSULENZA E INFORMAZIONI PER I PAZIENTI		
	8.2 BENEFICI CLINICI		
	9 MODALITÀ DI FORNITURA		
	10 MANUALE PER L'OPERATORE		
	10.1 ISPEZIONE PRIMA DELL'USO		
	10.2 MATERIALI NECESSARI		
	10.3 RAPPORTO DEGLI INCIDENTI		
	10.4 PREPARAZIONE		
	10.5 PROCEDURA DI POSIZIONAMENTO		
	10.6 PROCEDURA DI DISPIEGAMENTO		
	10.7 PROCEDURA DI RIMOZIONE		
	10.8 DILATAZIONE DI SEGMENTI DI STENT DOPO IL DISPIEGAMENTO		
	11 DICHIARAZIONE RELATIVA ALLE PRECAUZIONI PER IL RIUTILIZZO		
	12 CLAUSOLE DI ESCLUSIONE DELLE GARANZIE E LIMITAZIONE DEL RIMEDIO		

SIMBOLI UTILIZZATI NELLE ETICHETTE

	Produttore		DI minimo del catetere guida
	Data di fabbricazione		Diametro
	Rappresentante autorizzato nella Comunità europea		Pressione del palloncino
	Consultare le istruzioni per l'uso		Pressione nominale
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata		Pressione nominale di scoppio
	Conservare in luogo asciutto		Non superare la pressione nominale di scoppio
	Tenere lontano dalla luce solare		Numero di catalogo
	Sterilizzato con ossido di etilene		Numero di lotto
	Non riutilizzare		Dispositivo medico
	Utilizzare entro		Identificativo unico del dispositivo
	A compatibilità RM condizionata		25 °C / 77 °F con escursioni transitorie consentite fino a 40 °C / 104 °F
	Non risterilizzare		Singolo sistema di barriera sterile con due involucri protettivi esterni
	Contiene un farmaco		Singolo sistema di barriera sterile con involucro protettivo esterno
	Non realizzato con gomma di lattice naturale		Singolo sistema di barriera sterile
	Apirogeno		

ISTRUZIONI PER L'USO

Sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR™

Il sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR (EluNIR) è fornito sterile ed è monouso.

1 DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Il sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR (EluNIR™) di Medinol è un prodotto che associa un dispositivo monouso e un farmaco ed è composto dai seguenti componenti: lo stent coronarico con il rispettivo sistema di posizionamento e un farmaco (una formulazione di ridaforolimus in una miscela di rivestimento polimerico). Le caratteristiche del sistema di stent EluNIR sono descritte nella Tabella 1.

TABELLA 1 - DESCRIZIONE DEL SISTEMA DI STENT CORONARICO A RILASCIO DI RIDAFOROLIMUS EluNIR

LUNGHEZZE DISPONIBILI DELLO STENT (mm)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
DIAMETRI DISPONIBILI DELLO STENT (mm)	2,25*, 2,5*, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0	
MATERIALE DELLO STENT	Lega di cobalto-cromo [CoCr] L-605 per uso medico, ricotta, ASTM F90	
FARMACO	Rivestimento di polimeri caricati di ridaforolimus in una formulazione applicata all'intera superficie dello stent a una dose di circa 1,1 µg/mm²	
LUNGHEZZA OPERATIVA DEL SISTEMA DI POSIZIONAMENTO	140 cm	
STRUTTURA DEL SISTEMA DI POSIZIONAMENTO	Porta ad accesso singolo al lume di gonfiaggio; l'incisura di uscita del filo guida (porta RX) si trova a 30 cm dall'estremità distale; progettato per fili guida «0,014" [0,36 mm]	
SISTEMA DI POSIZIONAMENTO DELLO STENT	Palloncino espandibile con due marker radiopachi per indicare il posizionamento del palloncino e la lunghezza dello stent espanso	
PRESSIONE DI GONFIAGGIO DEL PALLONCINO	Pressione nominale:	
	Per il diametro di 2,25 mm: 8 atm [811 kPa]	
	Per i diametri da 2,5 a 4,0 mm: 10 atm [1013 kPa]	
DIAMETRO INTERNO MINIMO DE CATETERE GUIDA	Pressione nominale di scoppio (RBP), per tutti i diametri: 18 atm [1824 kPa]	
	»5F [0,056" / 1,42 mm]	
	Prossimale	2,1 F [0,69 mm]
DIAMETRO ESTERNO DELLO STELO DEL CATETERE	Distale	2,7 F [0,90 mm] per prodotti di lunghezza compresa tra 8 mm e 28 mm
		2,9 F [0,97 mm] per prodotti di lunghezza compresa tra 33 mm e 44 mm

* Gli stent con diametro di 2,25 e 2,5 mm del sistema di stent EluNIR™ sono disponibili in lunghezze di fino a 33 mm.

1.1 DESCRIZIONE DEI COMPONENTI DEL DISPOSITIVO

Il dispositivo del sistema di stent EluNIR™ è costituito da uno stent coronarico a rilascio di Ridaforolimus, pre-montato su un sistema di posizionamento RX. Gli stent sono realizzati in una lega a base di cobalto e sono rivestiti con un farmaco/rivestimento polimerico costituito da un polimero poli-n-metacrilato di butile (PBMA), un polimero CarboSil® 20 55D e il principio attivo ridaforolimus. Il farmaco contenuto negli stent EluNIR ha una densità di 1,1 µg/mm². Il sistema di posizionamento di EluNIR™ permette di posizionare lo stent nel sistema vascolare coronarico e, una volta inserito nella posizione desiderata, di espanderlo mediante il gonfiaggio del palloncino. Il catetere è dotato di un rivestimento idrofilo che ricopre la superficie dello stelo distale.

1.2 DESCRIZIONE DEL FARMACO

Il rivestimento dello stent EluNIR™ è costituito da una miscela di rivestimento polimerico [poli-n-metacrilato di butile (PBMA)] e CarboSil® 20 55D (ingredienti inattivi)] e dal principio attivo ridaforolimus.

2 INDICAZIONI PER L'USO

Il sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR è indicato per il miglioramento del diametro del lume coronarico in pazienti affetti da cardiopatia sintomatica dovuta a lesioni de novo di lunghezza <42 mm nelle arterie coronarie native con diametri di riferimento compresi tra 2,25 mm e 4,25 mm.

3 CONTROINDICAZIONI

L'utilizzo di stent nelle arterie coronarie è generalmente controindicato nelle seguenti tipologie di pazienti:

- Pazienti che non possono essere trattati con la terapia antiplastrinica e/o anticoagulante raccomandata.
- Pazienti in cui si ritiene che sussista una lesione che impedisce il gonfiaggio completo di un palloncino per angioplastica oppure il corretto posizionamento dello stent o del sistema di posizionamento.
- Pazienti con ipersensibilità o allergie ad aspirina, eparina, clopidogrel, ticlopidina, farmaci quali ridaforolimus o farmaci simili oppure qualsiasi altro analogo o derivato, polimeri, cobalto, cromo, nichel, molibdeno o mezzi di contrasto.

4 AVVERTENZE

- Accertarsi che la confezione interna non sia stata aperta o danneggiata in quanto questo indicherebbe una compromissione dell'integrità della barriera sterile.
- L'uso di questo dispositivo comporta i rischi associati di trombosi, complicanze vascolari e/o eventi di sanguinamento.
- Questo prodotto non deve essere utilizzato in pazienti che probabilmente non aderirebbero alla terapia antiplastrinica raccomandata.

5 PRECAUZIONI

5.1 PRECAUZIONI GENERALI

- L'impianto dello stent deve essere eseguito esclusivamente da medici che abbiano ricevuto una formazione adeguata.
- Le successive stenosi potrebbero portare alla necessità di una nuova dilatazione del segmento arterioso contenente lo stent. Gli esiti a lungo termine successivi a una nuova dilatazione dello stent attualmente non sono ben caratterizzati.
- È necessario tenere conto dei rischi e dei benefici nei pazienti con reazione grave al mezzo di contrasto.
- I pazienti con ipersensibilità nota ai componenti del prodotto (substrato dello stent, polimero/i, farmaco) potrebbero manifestare una reazione allergica a questo impianto.
- Non esporre o pulire il prodotto con solventi organici come l'alcol.
- Prestare cautela nel controllare la punta del catetere guida durante il posizionamento dello stent, il successivo dispiegamento e la retrazione del palloncino. Prima di retrarre il sistema di posizionamento dello stent, verificare visivamente mediante fluoroscopia che il palloncino si sia sgonfiato completamente, onde evitare il movimento del catetere guida nel vaso e un successivo danno all'arteria.
- La trombosi dello stent è un evento poco frequente, spesso associato a infarto miocardico (MI) o morte.
- Quando gli stent a rilascio di farmaco (drug-eluting stent, DES) vengono utilizzati fuori dalle indicazioni per l'uso specificate, gli esiti per il paziente potrebbero differire dai risultati osservati nel corso delle sperimentazioni cliniche condotte con EluNIR.
- Rispetto all'utilizzo entro le indicazioni per l'uso specificate, l'impiego di DES in pazienti e lesioni che non rientrano nelle indicazioni riportate, compresa un'anatomia più tortuosa, potrebbe comportare un maggior rischio di eventi avversi, inclusi trombosi dello stent, embolizzazione dello stent, MI o morte.

5.2 REGIME ANTIPIASTRINICO

È stato evidenziato che la doppia terapia antiplastrinica (DAPT) che combina il trattamento con aspirina con l'inibitore piastrinico del P2Y12 dopo intervento coronarico percutaneo (PCI), riduce il rischio di trombosi dello stent e di eventi ischemici cardiaci, ma aumenta il rischio di complicanze da sanguinamento.

Per ridurre il rischio di trombosi, dopo la procedura, è necessario prescrivere un inibitore del P2Y12 (per es., clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). L'aspirina deve essere somministrata insieme all'inibitore del P2Y12 e proseguita indefinitamente per ridurre ulteriormente il rischio di trombosi.

La durata ottimale della DAPT (nello specifico, un inibitore piastrinico del P2Y12 in associazione ad aspirina) dopo impianto di DES non è nota; inoltre, nonostante la terapia continuata può comunque verificarsi una trombosi dopo DES. È molto importante che il paziente segua attentamente le raccomandazioni antiplastriniche post-procedurali.

È fortemente raccomandato che il medico curante consideri le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per quanto riguarda la terapia antiplastrinica e quelle di AHA/ACC/SCAI PCI per pre- e post-procedura per ridurre il rischio di trombosi.

In pazienti selezionati a più alto rischio di sanguinamento, può essere ragionevole interrompere o sospendere la terapia con l'inibitore del P2Y12 dopo 3 mesi.

Le decisioni sulla durata della DAPT devono preferibilmente essere prese su base individuale e integrare giudizio clinico, valutazione del rapporto rischio/beneficio e benessere del paziente.

La sospensione o l'interruzione prematura del farmaco antiplastrinico prescritto può comportare un più elevato rischio di trombosi dello stent, MI o morte.

5.3 USO DI STENT MULTIPLI

L'esposizione di un paziente al farmaco e ai polimeri è proporzionale al numero e alla lunghezza totale degli stent impiantati. Nelle sperimentazioni cliniche cardine su EluNIR, la lunghezza totale degli stent per ciascun soggetto era limitata a un massimo di 100 mm.

5.4 USO INSIEME AD ALTRE PROCEDURE

La sicurezza e l'efficacia dell'uso di dispositivi di aterectomia meccanica (cateteri per aterectomia direzionale, cateteri per aterectomia rotazionale) o di cateteri per angioplastica laser insieme all'impianto di stent EluNIR non sono state stabilite.

5.5 BRACHITERAPIA

La sicurezza e l'efficacia dello stent EluNIR non sono state valutate in pazienti con lesioni target precedenti o con brachiterapia correlata a stenosi dello stent.

5.6 USO IN POPOLAZIONI SPECIALI

5.6.1 GRAVIDANZA

Lo stent EluNIR non è stato valutato in donne in gravidanza o in uomini che intendono procreare. Gli effetti sul feto in fase di sviluppo non sono stati studiati. Prima dell'impianto di uno stent EluNIR si deve iniziare una contraccezione efficace e proseguirla per un anno dopo l'impianto. Sebbene non vi siano controindicazioni, i rischi e gli effetti sulla riproduzione non sono noti al momento.

5.6.2 ALLATTAMENTO

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento al seno prima dell'impianto dello stent, in considerazione dell'importanza dello stent per la madre.

5.6.3 USO PEDIATRICO

La sicurezza e l'efficacia dello stent EluNIR in soggetti pediatrici non sono state stabilite. L'uso del sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR nella popolazione pediatrica non è raccomandato.

5.6.4 USO GERIATRICO

La valutazione della sicurezza e dell'efficacia dello stent EluNIR negli studi clinici ha stabilito che lo stent può essere usato in soggetti geriatrici senza limite superiore d'età.

5.7 CARATTERISTICHE DELLE LESIONI/DEI VASI

La sicurezza e l'efficacia dello stent EluNIR non sono state stabilite in popolazioni di soggetti con le seguenti caratteristiche cliniche:

- Trombo occlusivo e/o trombo che richiede trombectomia in un vaso target
- Diametri dei vasi di riferimento dell'arteria coronaria <2,25 mm o >4,25 mm
- Lesioni principali sinistre non protette »30% o intervento principale sinistro non protetto
- Lesioni di LAD o LCX ostiali (posizionamento di stent in qualsiasi segmento interessato entro 5 mm dall'arteria coronaria principale sinistra non protetta)
- Posizionamento pianificato di stent per lesioni presenti in più di due (2) arterie coronarie maggiori (ovvero due di LAD, LCX, RCA) e nelle rispettive branche (il ramo intermedio è definito come una branca della LCX)
- Posizionamento pianificato di stent per più di due lesioni per vaso (due lesioni separate da meno di 10 mm e che possono essere coperte da un unico stent sono considerate una sola lesione)
- Lesioni in biforcazioni con impianto pianificato di un doppio stent
- Recente infarto miocardico acuto (infarto miocardico con sopraslivellamento ST [STEMI])
- Posizionamento di stent in lesioni dovute a restenosi del DES

5.8 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Vedere la sezione 6.2 - *Informazioni sul farmaco, Interazioni farmacologiche*.

Numerosi farmaci determinano notoriamente un effetto sul metabolismo di ridaforolimus; possono inoltre verificarsi altre interazioni farmacologiche. Ridaforolimus è noto per essere un substrato sia per il citocromo P4503A4 (CYP3A4) sia per la P-glicoproteina (PgP). L'assorbimento e la successiva eliminazione di ridaforolimus possono subire l'effetto di farmaci che agiscono su queste vie metaboliche. Non sono stati condotti studi formali sulle interazioni farmacologiche con lo stent EluNIR (vedere la sezione 6.2 - *Informazioni sul farmaco, Interazioni farmacologiche*) a causa dell'esposizione sistemica limitata a ridaforolimus rilasciato dallo stent EluNIR. Pertanto, occorre tenere in considerazione il potenziale di interazioni farmacologiche, sia sistemiche sia localizzate nella parete vascolare, quando si decide di posizionare lo stent EluNIR in un paziente che assume un farmaco con un'interazione nota con ridaforolimus o quando si decide di iniziare una terapia con un farmaco simile in un paziente a cui è stato recentemente impiantato uno stent EluNIR.

5.9 INFORMAZIONI DI SICUREZZA PER L'IMAGING A RISONANZA MAGNETICA (RM)



I test non clinici hanno dimostrato che lo stent EluNIR è a compatibilità RM condizionata in caso di stent singoli e sovrapposti fino a 120 mm. Un paziente portatore di un impianto di questo tipo può essere sottoposto a RM in sicurezza in un'apparecchiatura che soddisfi le seguenti condizioni:

- Campo magnetico statico solo di 1,5 Tesla e 3 Tesla
- Campo magnetico a gradiente spaziale massimo di 3.000 gauss/cm (30 T/m) o inferiore
- Sistema RM massimo riportato, tasso di assorbimento specifico (SAR) medio total body di 2 W/kg nella modalità operativa normale

Alle condizioni di esame definite, ci si attende che lo stent EluNIR produca un aumento massimo della temperatura di 3 °C dopo 15 minuti di esame continuato (ovvero per sequenza di impulsi).

In test non clinici, l'artefatto di immagine causato dallo stent EluNIR si è esteso di circa 8 mm da questo stent EluNIR quando sottoposto a imaging con una sequenza di impulsi gradient echo

e un sistema di RM di 3 Tesla. L'artefatto oscura il lume del dispositivo.

5.10 MANIPOLAZIONE DELLO STENT

- **Ogni stent è monouso.** Non risterilizzare né riutilizzare questo dispositivo. Prestare attenzione alla data "Utilizzare entro" (scadenza) riportata sull'etichetta del prodotto.
- **Il sacchetto in alluminio non rappresenta una barriera sterile.** La barriera sterile è costituita dalla busta interna inserita nel sacchetto in alluminio. **Solo il contenuto della busta di sterilizzazione interna deve essere considerato sterile. La superficie esterna della busta di sterilizzazione interna NON è sterile.**
- **Non rimuovere lo stent dal sistema di posizionamento** in quanto si potrebbe danneggiare lo stent e/o causarne l'embolizzazione. Questi componenti devono essere utilizzati insieme come un sistema unico.
- Il sistema di posizionamento non deve essere utilizzato con altri stent.
- Occorre prestare particolare attenzione a non maneggiare o alterare la posizione dello stent sul palloncino, specialmente durante l'estrazione del sistema di posizionamento dalla confezione, il posizionamento sul filo guida e l'avanzamento attraverso l'adattatore della valvola emostatica rotante e il raccordo del catetere guida. La manipolazione, ovvero la rotazione dello stent montato con le dita, potrebbe allentare lo stent dal palloncino del sistema di posizionamento e causarne lo spostamento.
- Quando si carica il catetere sul filo guida, fornire un sostegno adeguato ai segmenti dello stelo.

- **Non manipolare, toccare o maneggiare lo stent con le dita**, perché ciò potrebbe causare danno del rivestimento, contaminazione o spostamento dello stent dal palloncino di posizionamento.
- Utilizzare solo mezzi appropriati di gonfiaggio del palloncino (vedere la sezione 10.4.3 - *Manuale per l'operatore, Preparazione del sistema di posizionamento*). Non utilizzare aria né altri gas per gonfiare il palloncino onde evitare un'espansione non uniforme e difficoltà nel dispiegamento dello stent.

5.11 POSIZIONAMENTO DELLO STENT

5.11.1 PREPARAZIONE DELLO STENT

- **Non preparare o pre-gonfiare il sistema di posizionamento prima del dispiegamento dello stent, se non come indicato.** Utilizzare la tecnica di disaerazione del palloncino descritta nella sezione 10.4.3 - *Manuale per l'operatore, Preparazione del sistema di posizionamento*.
- **Non indurre pressione negativa nel sistema di posizionamento mentre lo si introduce nel vaso.** Ciò potrebbe causare lo spostamento dello stent dal palloncino.
- Utilizzare cateteri guida con dimensioni di lume capaci di consentire l'introduzione del sistema di posizionamento dello stent (vedere la sezione 1.0 - *Descrizione del prodotto*).

5.11.2 IMPIANTO DELLO STENT

- La decisione di pre-dilatare la lesione con un palloncino di dimensioni adeguate deve tenere attentamente conto delle caratteristiche del paziente e della lesione. Le sperimentazioni cliniche cardine su EluNIR hanno dimostrato che in un contesto di mondo reale, l'inserimento diretto di stent EluNIR in pazienti con una sola lesione trattata e non sottoposti a una procedura a stadi era sicuro.
- Non espandere lo stent se non è posizionato correttamente nel vaso (vedere la sezione 5.12 - *Precauzioni, Rimozione del sistema di stent*).
- L'impianto di uno stent potrebbe causare una dissezione del vaso distale e/o prossimale alla porzione in cui viene inserito lo stent e provocare una chiusura acuta del vaso che richiederebbe un ulteriore intervento (innesto di bypass di arteria coronaria [CABG], ulteriore dilatazione, posizionamento di stent supplementari o altro).
- Quando si trattano più lesioni, si consiglia di inserire lo stent prima nella lesione distale e successivamente nella lesione prossimale. L'inserimento degli stent in quest'ordine elimina la necessità di attraversare lo stent prossimale quando si posiziona quello distale e riduce le probabilità di alterare la posizione dello stent prossimale.
- L'ulteriore espansione di uno stent già dispiegato potrebbe causare una dissezione che limita il flusso ematico e che potrebbe essere trattata con l'impianto di un altro stent. Quando si impiantano più stent, le estremità devono sovrapporsi leggermente.
- Il posizionamento dello stent potrebbe compromettere la pervietà della branca laterale.
- **Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) indicata sull'etichetta del prodotto.** La pressione del palloncino deve essere monitorata durante il gonfiaggio. L'applicazione di pressioni superiori a quelle specificate sull'etichetta del prodotto potrebbe causare la rottura del palloncino e una possibile lesione e dissezione dell'arteria. Il diametro interno dello stent deve essere di circa 1,1 volte il diametro di riferimento del vaso.
- Uno stent non espanso può essere retratto nel catetere guida solo una volta. Uno stent non espanso non deve essere reintrodotta nell'arteria dopo essere stato retratto nel catetere guida. Non muovere il catetere guida dentro e fuori l'estremità distale del catetere guida perché lo stent potrebbe essere danneggiato quando lo si retrae non dispiegato nel catetere guida.
- Se si riscontra **resistenza in qualsiasi momento** durante l'accesso alla lesione o la retrazione prima dell'impianto dello stent, il sistema deve essere rimosso secondo le istruzioni riportate nella sezione 5.12 - *Precauzioni, Rimozione del sistema di stent*.
- I metodi di recupero dello stent (per es. uso di fili supplementari, anse metalliche e/o pinze) potrebbero causare ulteriori traumi al sistema vascolare coronarico e/o alla sede di accesso vascolare. Le complicanze potrebbero comprendere sanguinamento, ematoma, pseudoaneurisma o perforazione vasale.
- Sebbene il palloncino del sistema di posizionamento dello stent sia sufficientemente resistente da espandere lo stent senza rompersi, una lacerazione nella circonferenza del palloncino, distale allo stent e precedente al completamento dell'espansione dello stent, potrebbe causare l'adesione del palloncino allo stent, con conseguente necessità di asportazione chirurgica. In caso di rottura del palloncino, questo dovrà essere retratto e, se necessario, essere scambiato con un nuovo catetere di dilatazione sul filo guida per completare l'espansione dello stent.
- Verificare che l'area in cui sono inseriti gli stent copra l'intera lesione/sede di dissezione e non vi siano spazi tra gli stent.
- Non ruotare il catetere di più di un (1) giro completo.
- Se si reinserisce il catetere, irrigare il lume del filo guida prima del reinserimento.

5.12 RIMOZIONE DEL SISTEMA DI STENT

5.12.1 RIMOZIONE DEL SISTEMA DI POSIZIONAMENTO DELLO STENT PRIMA DEL DISPIEGAMENTO DELLO STENT

Se è necessario rimuovere un sistema di stent prima che lo stent sia stato dispiegato, verificare che il catetere guida sia posizionato con orientamento coassiale rispetto al sistema di posizionamento dello stent, quindi retrarre con cautela il sistema di posizionamento dello stent nel catetere guida. Se si riscontra resistenza insolita in qualsiasi momento durante la retrazione dello stent attraverso il catetere guida, rimuovere il sistema di posizionamento dello stent e il catetere guida come se fossero un'unità singola. Questa operazione deve essere eseguita sotto visualizzazione fluoroscopica diretta.

5.12.2 RETRAZIONE DEL SISTEMA DI POSIZIONAMENTO DELLO STENT DALLLO STENT DISPIEGATO

1. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Lo sgonfiaggio di palloncini più larghi e più lunghi richiederà più tempo (fino a 30 secondi) rispetto ai palloncini più piccoli e più corti. Verificare lo sgonfiaggio del palloncino mediante fluoroscopia e attendere altri 10-15 secondi.
2. Posizionare il dispositivo di gonfiaggio sulla pressione "negativa" o "neutra".
3. Stabilizzare la posizione del catetere guida subito fuori dell'ostio coronarico e fissarlo in posizione. Mantenere la posizione del filo guida sul segmento dello stent.
4. Rimuovere delicatamente il sistema di posizionamento dello stent applicando pressione lentamente e costantemente.
5. Verificare la tenuta adeguata della valvola emostatica.

Se durante la retrazione del sistema di posizionamento si incontra resistenza, eseguire le seguenti operazioni per migliorare il riavvolgimento del palloncino:

- Rigonfiare il palloncino fino alla pressione nominale.
- Ripetere le operazioni da 1 a 5 indicate sopra.

La mancata esecuzione di queste operazioni e/o l'applicazione di una forza eccessiva sul sistema di posizionamento potrebbero causare la perdita o il danneggiamento dello stent e/o dei componenti del sistema di posizionamento.

Se è necessario mantenere la posizione del filo guida per un accesso successivo all'arteria/lesione, lasciare il filo guida in posizione e rimuovere tutti gli altri componenti del sistema.

I metodi di recupero dello stent (ovvero fili supplementari, anse metalliche e/o pinze) potrebbero causare ulteriori traumi al sistema vascolare coronarico e/o alla sede di accesso vascolare. Le complicanze potrebbero comprendere, ma non solo, sanguinamento, ematoma, pseudoaneurisma o perforazione vasale.

5.13 DOPO LA PROCEDURA

- Quando si attraversa uno stent appena dispiegato con un catetere per ecografia intravascolare (IVUS), un filo guida coronarico, un catetere per tomografia a coerenza ottica (OCT), un catetere a palloncino o un sistema di posizionamento, prestare attenzione onde evitare di alterare il posizionamento, l'apposizione e la geometria dello stent.
- Post dilatazione: occorre compiere ogni tentativo di assicurare che lo stent non sia dilatato in modo insufficiente. Se lo stent dispiegato non è completamente apposto contro la parete vascolare, è possibile espanderlo ulteriormente con un palloncino di diametro maggiore che sia leggermente più corto (circa 2 mm) dello stent. La post dilatazione può essere eseguita con un catetere a palloncino di basso profilo, ad alta pressione, non compliant. Il palloncino non deve sporgere oltre la regione in cui sono inseriti gli stent. Non utilizzare il palloncino di posizionamento dello stent per la post dilatazione.
- Dopo la procedura è necessario somministrare una terapia antiplastrinica (vedere la sezione 5.2 - *Precauzioni, Regime antiplastrinico*). I pazienti per i quali si renda necessaria l'interruzione precoce della terapia antiplastrinica (per es. a seguito di un sanguinamento attivo) devono essere monitorati attentamente per gli eventi cardiaci. La terapia antiplastrinica deve essere ripresa il più presto possibile, a discrezione del medico curante del paziente.
- Se il paziente deve essere sottoposto a esami di imaging, vedere la sezione 5.9 - *Precauzioni, Imaging a risonanza magnetica (RM)*.

6 INFORMAZIONI SUL FARMACO

6.1 MECCANISMO DI AZIONE

Il meccanismo con cui lo stent EluNIR inibisce la crescita neointimale osservata negli studi pre-clinici e clinici non è stato stabilito. A livello cellulare, ridaforolimus inibisce la proliferazione cellulare stimolata dai fattori di crescita. A livello molecolare, ridaforolimus forma un complesso con la proteina citoplasmatica FKBP-12 (proteina di legame FK 506). Questo complesso si lega e interferisce con la proteina associata alla rapamicina FKBP-12 (FRAP), detta anche bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR), determinando l'inibizione del metabolismo, della crescita e della proliferazione cellulari arrestando il ciclo cellulare alla fase G1 tardiva.

6.2 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Ridaforolimus viene ampiamente metabolizzato dal citocromo P4503A4 (CYP3A4) a livello epatico ed è un substrato della P-glicoproteina (PgP) di contro-trasporto. Pertanto, l'assorbimento e la successiva eliminazione di ridaforolimus possono subire l'effetto di farmaci che agiscono anche sul CYP3A4 e sulle vie metaboliche della PgP. Non sono stati condotti studi formali sulle interazioni farmacologiche con lo stent EluNIR a causa dell'esposizione sistemica limitata a ridaforolimus rilasciato dallo stent EluNIR. Tuttavia, occorre tenere in considerazione il potenziale di interazioni farmacologiche, sia sistemiche sia localizzate nella parete vascolare, quando si decide di posizionare lo stent EluNIR in un soggetto che assume un farmaco che determina un'interazione nota con ridaforolimus.

Ridaforolimus, quando prescritto come medicinale orale, potrebbe interagire con gli inibitori o gli induttori del CYP3A4/PgP. I farmaci che sono forti inibitori del CYP3A4 o della PgP potrebbero ridurre il metabolismo di ridaforolimus in vivo. Quindi, la co-somministrazione di forti inibitori del CYP3A4 o della PgP potrebbe aumentare le concentrazioni ematiche di ridaforolimus. I farmaci che sono forti induttori del CYP3A4 o della PgP potrebbero aumentare il metabolismo di ridaforolimus in vivo determinandone la riduzione delle concentrazioni ematiche.

6.3 MUTAGENESI, CARCINOGENICITÀ E TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA

6.3.1 MUTAGENESI

Il potenziale mutageno dello stent EluNIR è stato valutato in tre saggi distinti, in cellule batteriche e di mammiferi. Il potenziale di invertire le mutazioni nei ceppi di *S. typhimurium* ed *E. coli* è stato valutato in vitro nel dosaggio standard Ames. Sono state inoltre utilizzate cellule L5178Y/TK+/- di linfoma murino per valutare, in vitro, il potenziale di indurre mutazioni in avanti sul locus della timidin-chinasi (Tk). Infine sono stati determinati in vivo gli effetti clastogeni potenziali dello stent EluNIR utilizzando il test del micronucleo di cellule murine. In questi studi non si sono osservate evidenze di potenziale mutageno.

6.3.2 CARCINOGENICITÀ

Non è stata condotta una valutazione formale della carcinogenicità dello stent EluNIR. Il potenziale carcinogenico dello stent EluNIR è minimo in base al periodo limitato di rilascio di ridaforolimus, ai tipi e alle quantità di materiali presenti e agli esiti e risultati favorevoli dei test di mutagenesi.

6.3.3 TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA

Non è stata condotta una valutazione formale della tossicità riproduttiva dello stent EluNIR. Il potenziale di tossicità riproduttiva dello stent EluNIR è minimo in base al periodo limitato di rilascio di ridaforolimus, ai tipi e alle quantità di materiali presenti.

7 POSSIBILI EVENTI AVVERSI/COMPLICANZE

Di seguito è riportato un elenco dei possibili effetti avversi (per es. complicanze) associati all'uso del sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR.

Gli eventi avversi (in ordine alfabetico) che potrebbero essere associati a procedure coronariche percutanee e di trattamento, in cui vengono impiantati stent coronarici nelle arterie coronarie native, comprendono ma non solo:

- Aneurisma
- Angina pectoris
- Ansia
- Aritmie cardiache
- Complicanze alle arterie coronarie**
- Complicanze da sanguinamento, che potrebbero portare alla necessità di trasfusioni o di riparazione chirurgica
- Complicanze in sede di accesso*
- Compressione dello stent
- Embolia distale
- Endocardite
- Endotelializzazione ritardata
- Febbre o reazioni pirogene
- Fibrillazione ventricolare
- Ictus/accidente cerebrovascolare (CVA)/attacco ischemico transitorio (TIA)
- Infarto miocardico acuto
- Infezioni
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza polmonare
- Insufficienza renale
- Ipertensione
- Ipotensione
- Ischemia miocardica
- Mancato posizionamento dello stent nella sede di destinazione
- Morte
- Nausea e vomito
- Necessità di innesto di bypass coronarico, emergente o non emergente
- Palpitazioni
- Perforazione del cuore o dei vasi grandi
- Posizionamento errato/migrazione/embolizzazione dello stent
- Reazione allergica o ipersensibilità ai componenti dello stent o ai mezzi di contrasto
- Reazione vasovagale
- Shock cardiaco
- Sovraccarico di volume
- Tamponamento cardiaco

- Trombosi dello stent
- Versamento pericardico

* Comprende fistola arterovenosa, ematoma, infezione, traumatismo di nervo, dolore, ischemia periferica, flebite, pseudoaneurisma
 ** Comprende chiusura improvvisa, dissezione, embolia, lesione, perforazione, rottura/spostamento di placca, restenosi, rottura, spasmo, trombosi, occlusione totale

L'esposizione del paziente a ridaforolimus è direttamente correlata alla lunghezza totale degli stent impiantati. Gli effetti indesiderati/complicanze effettivi che potrebbero essere associati all'uso di ridaforolimus nel contesto degli stent a rilascio di farmaco (DES) non sono completamente noti. Gli eventi avversi che sono stati associati all'iniezione endovenosa di ridaforolimus nell'uomo comprendono, ma non solo, quelli indicati di seguito. Tali eventi sono basati sull'esperienza raccolta con il farmaco nel corso di studi oncologici di fase I/II condotti da Merck Sharp & Dohme Corp. e Ariad Pharmaceuticals Inc. L'esposizione sistemica in studi di fase I rappresentativi era in concentrazioni 150 volte superiori a quelle prevedibili con lo stent EluNIR.

Possibili eventi avversi (EA) ed eventi avversi da farmaco (EAF) per l'esposizione sistemica a ridaforolimus:

- Alopecia
- Anemia
- Anoressia
- Aspartato amminotransferasi aumentata
- Calo ponderale
- Creatinfosfochinasi ematica
- Dermatite acneiforme
- Diarrea
- Disgeusia
- Disidratazione
- Eruzione cutanea
- Fosfatasi alcalina ematica aumentata
- Infezione polmonare
- Infiammazione della mucosa
- Insufficienza renale acuta
- Ipercolesterolemia
- Iperglicemia
- Ipertrigliceridemia
- Ipofosfemia
- Ipokaliemia
- Leucopenia
- Nausea
- Neutropenia febbrile
- Parestesia
- Patologia delle unghie
- Piressia
- Polmonite
- Prurito
- Stanchezza
- Stipsi
- Stomatite
- Trombocitopenia
- Vomito

Potrebbero svilupparsi altri eventi avversi possibili che al momento non sono previsti.

8 PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

È necessario tenere conto dei rischi e dei benefici per ciascun paziente prima di utilizzare il sistema di stent EluNIR. I fattori di selezione dei pazienti da valutare devono comprendere un giudizio relativo al rischio di terapia antiplastrinica a lungo termine. L'uso di stent è generalmente evitato nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento (per es. pazienti con gastrite o malattia peptica ulcerosa attiva recente) nei quali la terapia anticoagulante sarebbe controindicata.

In associazione con lo stent EluNIR devono essere utilizzati farmaci antiplastrinici. Vedere anche la sezione 5.2 - *Precauzioni, Regime antiplastrinico*, la sezione 5.6 - *Precauzioni, Uso in popolazioni speciali* e la sezione 5.7 - *Precauzioni, Caratteristiche delle lesioni/dei vasi*.

Devono essere valutate le condizioni di pre-morbilità che aumentano il rischio di risultati iniziali insoddisfacenti oppure i rischi di ricorso di emergenza a un intervento di bypass (diabete mellito, insufficienza renale e obesità grave).

8.1 CONSULENZA E INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

I medici devono considerare quanto segue quando forniscono una consulenza ai pazienti in merito a questo prodotto:

- Descrivere i rischi associati al posizionamento dello stent
- Descrivere i rischi associati a uno stent a rilascio di ridaforolimus
- Descrivere i rischi di un'interruzione anticipata della terapia antiplastrinica
- Descrivere i rischi di una trombosi dello stent tardiva con l'uso di un DES nei sottogruppi di pazienti a rischio più elevato
- Descrivere il rapporto rischio-beneficio per il paziente specifico
- Descrivere il cambiamento dello stile di vita attuale immediatamente dopo la procedura e nel lungo periodo

8.2 BENEFICI CLINICI

Il sistema di stent EluNIR™ ha dimostrato risultati clinici eccellenti in virtù di tassi ridotti di trombosi dello stent e di fallimento della lesione target (TLF) ed è risultato essere non inferiore a un altro dispositivo commercializzato, il Medtronic Resolute, a 12 mesi, in un'ampia popolazione di pazienti in assenza di segnali di sicurezza preoccupanti rilevati nei dati clinici disponibili.

9 MODALITÀ DI FORNITURA

Sterile: il dispositivo è sterilizzato con ossido di etilene ed è apirogeno. Monouso. Non risterilizzare. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata. Usare prima della data di scadenza (data "Utilizzare entro").

Contenuto: un (1) sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR; uno (1) strumento di irrigazione (collegato a un'ansa coronarica con attacco luer); una (1) scheda di impianto dello stent.

Conservazione: conservare in luogo asciutto, buio e fresco. Non estrarre dalla scatola fino a quando non si è pronti per l'uso. Conservare a una temperatura non superiore a 25 °C con escursioni transitorie consentite fino a 40 °C.

10 MANUALE PER L'OPERATORE

10.1 ISPEZIONE PRIMA DELL'USO

- Ispezionare con cura la confezione sterile prima di aprirla e controllare che la barriera sterile non sia stata danneggiata (busta di sterilizzazione). **Non utilizzare se è stata compromessa l'integrità della confezione sterile.**
- Non utilizzare dopo la data "Utilizzare entro".
- Aprire il sacchetto in alluminio ed estrarre la busta interna.

NOTA

La superficie esterna della busta di sterilizzazione interna NON è sterile. Aprire la busta di sterilizzazione interna e trasferire o depositare il prodotto nel campo sterile utilizzando una tecnica asettica.

- Prima di utilizzare il sistema di stent EluNIR, estrarre con cautela il sistema dalla confezione e ispezionarlo alla ricerca di curvature, pieghe e altri danneggiamenti. Verificare che lo stent non oltrepassi i marker radiopachi del palloncino. Non utilizzare se si notano dei difetti. In ogni caso, **non manipolare, toccare o maneggiare lo stent** con le dita, perché ciò potrebbe causare danno del rivestimento, contaminazione o spostamento dello stent dal palloncino di posizionamento.

NOTA

In qualsiasi momento durante l'uso del sistema di stent EluNIR RX, se lo stelo prossimale in acciaio inossidabile risulta curvato o piegato, non continuare a utilizzare il catetere.

10.2 MATERIALI NECESSARI

Di seguito è riportato un elenco dei materiali necessari per la procedura:

- Catetere/i guida adeguato/i. Vedere la Tabella 1- *Descrizione del sistema di stent coronarico a rilascio di ridaforolimus EluNIR*.
- 2-3 siringhe (da 10-20 ml)
- 1.000 u/500 ml di soluzione fisiologica eparinizzata sterile (HepNS)
- Filo guida da 0,014" (0,36 mm) x 175 cm (lunghezza minima)
- Valvola emostatica rotante
- Mezzo di contrasto diluito in rapporto 1:1 con soluzione fisiologica eparinizzata
- Dispositivo di gonfiaggio
- Catetere per dilatazione pre-dispiegamento
- Rubinetto a tre vie
- Dispositivo di rotazione
- Introduttore del filo guida
- Rivestimento adeguato per l'arteria
- Farmaci anticoagulanti e antiplastrinici adeguati

10.3 RAPPORTO DEGLI INCIDENTI

In caso di incidente grave correlato a EluNIR™, contattare Medinol all'indirizzo complainthandling@medinol.com e segnalare all'autorità sanitaria locale.

10.4 PREPARAZIONE

10.4.1 ESTRAZIONE DALLA CONFEZIONE

NOTA

Il sacchetto in alluminio non rappresenta una barriera sterile. La barriera sterile è costituita dalla busta interna inserita nel sacchetto in alluminio. Solo il contenuto della busta interna deve essere considerato sterile. La superficie esterna della busta di sterilizzazione interna NON è sterile.

- 1. Estrarre con cautela il sistema di posizionamento dal tubo protettivo per la sua preparazione. Quando si usa un sistema a scambio rapido (RX), non curvare o piegare l'ipotubo durante la rimozione.
- 2. Estrarre il mandrino del prodotto e il rivestimento protettivo dello stent afferrando il catetere in posizione appena prossimale allo stent (in corrispondenza del punto di fissaggio del palloncino prossimale) e afferrando con l'altra mano il dispositivo di protezione dello stent, estraendolo con cautela distalmente. Se durante l'estrazione del mandrino del prodotto e del rivestimento dello stent si percepisce una resistenza insolita, non utilizzare il prodotto e sostituirlo con un altro. Attenersi alla procedura di restituzione del prodotto per il dispositivo inutilizzato.

10.4.2 IRRIGAZIONE DEL LUME DEL FILO GUIDA

Irrigare il lume del filo guida con HepNS usando lo strumento di irrigazione fornito con il prodotto. Inserire lo strumento di irrigazione nella punta del catetere e irrigare fino a quando il liquido non esce dall'incisura di uscita del filo guida.

NOTA

Evitare di manipolare lo stent durante l'irrigazione del lume del filo guida perché ciò potrebbe alterare il posizionamento dello stent sul palloncino.

10.4.3 PREPARAZIONE DEL SISTEMA DI POSIZIONAMENTO

- 1. Preparare un dispositivo di gonfiaggio/siringa con il mezzo di contrasto diluito.
- 2. Collegare un dispositivo di gonfiaggio/siringa al rubinetto, quindi collegarlo alla porta di gonfiaggio del prodotto. Non piegare l'ipotubo del prodotto mentre lo si collega al dispositivo di gonfiaggio/siringa.
- 3. Con la punta rivolta verso il basso, orientare il sistema di posizionamento in direzione verticale.
- 4. Aprire il rubinetto verso il sistema di posizionamento; applicare una pressione negativa per 30 secondi, quindi rilasciare su pressione neutra per consentire il riempimento con il mezzo di contrasto.
- 5. Chiudere il rubinetto verso il sistema di posizionamento; espellere tutta l'aria dal dispositivo di gonfiaggio/siringa.
- 6. Ripetere le fasi da 3 a 5 fino all'espulsione di tutta l'aria. Se permangono bolle d'aria, non usare il prodotto.
- 7. Se è stata utilizzata una siringa, collegare al rubinetto un dispositivo di gonfiaggio preparato.
- 8. Aprire il rubinetto verso il sistema di posizionamento.
- 9. Lasciare su pressione neutra.

NOTA

Non indurre pressione negativa nel sistema di posizionamento mentre lo si introduce nel vaso. Ciò potrebbe causare lo spostamento dello stent dal palloncino.

NOTA

Se si nota la presenza di aria nello stelo, ripetere le fasi da 3 a 5 della sezione 10.4.3 - *Manuale per l'operatore*, *Preparazione del sistema di posizionamento* per prevenire un'espansione non uniforme dello stent.

10.5 PROCEDURA DI POSIZIONAMENTO

- 1. Preparare la sede per l'accesso vascolare secondo la prassi standard.
- 2. La decisione di pre-dilatare la lesione con un palloncino di dimensioni adeguate deve tenere conto delle caratteristiche del paziente e della lesione. **Se si esegue la pre-dilatazione**, limitare la lunghezza longitudinale della pre-dilatazione con il palloncino per PTCA onde evitare di creare un'area di lesione vascolare esterna rispetto ai limiti dello stent EluNIR.
- 3. Per le lesioni lunghe, scegliere le dimensioni dello stent in base al diametro della porzione più distale del vaso.

NOTA

Se sono disponibili stent per le lesioni strette di due diametri diversi, scegliere quello di diametro minore e procedere al gonfiaggio.

- 4. Mantenere una pressione neutra sul dispositivo di gonfiaggio collegato al sistema di posizionamento. Aprire il più possibile la valvola emostatica rotante.
- 5. Caricare posteriormente il sistema di posizionamento sulla porzione prossimale del filo guida, mantenendo la posizione del filo guida attraverso la lesione target.
- 6. Fare avanzare con cautela il sistema di posizionamento nel catetere guida e sul filo guida fino alla lesione target. Quando si usa un sistema a scambio rapido (RX), accertarsi di mantenere diritto l'ipotubo. Controllare la stabilità del catetere guida prima di far avanzare il sistema di stent nell'arteria coronaria.

NOTA

Se si percepisce una resistenza insolita prima che lo stent esca dal catetere guida, non forzare il passaggio. La resistenza potrebbe indicare un problema e l'uso di una forza eccessiva causare danni allo stent o il suo spostamento. Mantenere la posizione del filo guida attraverso la lesione ed estrarre il sistema di posizionamento e il catetere guida come se fossero un'unità singola.

- 7. Fare avanzare il sistema di posizionamento sul filo guida fino alla lesione target sotto visualizzazione fluoroscopica diretta. Utilizzare i marker radiopachi del palloncino per posizionare lo stent nella lesione. Eseguire un'angiografia per verificare la posizione dello stent. Se la posizione dello stent non è ottimale, riposizionarlo o rimuoverlo con

cautela (vedere la sezione 5.12 - *Precauzioni, Rimozione del sistema di stent*). I marker del palloncino indicano sia i bordi dello stent sia gli spallamenti del palloncino. Non espandere lo stent se quest'ultimo non risulta posizionato correttamente nella lesione target.

NOTA

Se è necessario rimuovere un sistema di stent prima del dispiegamento, verificare che il catetere guida sia posizionato con orientamento coassiale rispetto al sistema di posizionamento dello stent, quindi retrarre con cautela il sistema di posizionamento dello stent nel catetere guida. Se si riscontra resistenza insolita in qualsiasi momento durante la retrazione dello stent attraverso il catetere guida, rimuovere il sistema di posizionamento dello stent e il catetere guida come se fossero un'unità singola. Questa operazione deve essere eseguita sotto visualizzazione fluoroscopica diretta.

- 8. Serrare la valvola emostatica rotante. Lo stent ora è pronto per essere dispiegato.

10.6 PROCEDURA DI DISPIEGAMENTO

- 1. Prima del dispiegamento, verificare nuovamente che lo stent sia in posizione corretta rispetto alla lesione target, utilizzando i marker radiopachi del palloncino.
- 2. Dispiegare lo stent lentamente pressurizzando il sistema di posizionamento con incrementi di 2 atm ogni 5 secondi, finché lo stent non risulta completamente espanso. Espandere completamente lo stent gonfiando almeno fino alla pressione nominale. La prassi standard consiste normalmente nel gonfiaggio a una pressione di dispiegamento iniziale tale da determinare un rapporto del diametro interno dello stent di circa 1,1 volte il diametro del vaso di riferimento.
- 3. Per le lesioni lunghe, scegliere le dimensioni dello stent in base al diametro della porzione più distale del vaso ed espandere lo stent almeno fino alla pressione nominale. Mantenere la pressione per 30 secondi. Se necessario, il sistema di posizionamento può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello stent alla parete arteriosa.
- 4. Mantenere la pressione per 30 secondi per ottenere la completa espansione dello stent. Espandere lo stent sotto visualizzazione fluoroscopica al fine di valutare in modo opportuno il diametro ottimale dello stent rispetto ai diametri delle arterie coronarie native prossimale e distale (diametri dei vasi di riferimento). L'espansione ottimale dello stent e l'apposizione corretta richiedono che lo stent aderisca completamente alla parete arteriosa.

NOTA

Vedere la sezione 10.7 - *Procedura di rimozione* per le istruzioni sulla retrazione del sistema di posizionamento dello stent.

- 5. Se necessario, il sistema di posizionamento può essere ripressurizzato o pressurizzato ulteriormente, per garantire la completa apposizione dello stent alla parete arteriosa.

NOTA

Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) di 18 atm (1.824 kPa) indicata sull'etichetta.

- 6. Coprire completamente con lo stent EluNIR l'intera lesione e l'area trattata con il palloncino (comprese le dissezioni), facendo in modo che lo stent copra adeguatamente il tessuto sano prossimale e distale alla lesione.
- 7. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio per 30 secondi. Prima di tentare di spostare il sistema di posizionamento, verificare che il palloncino sia completamente sgonfio. Se durante la retrazione del sistema di posizionamento dello stent si percepisce una resistenza insolita, prestare particolare attenzione alla posizione del catetere guida.

NOTA

Vedere la sezione 10.7 - *Procedura di rimozione* per le istruzioni sulla retrazione del sistema di posizionamento dello stent.

- 8. Verificare la posizione e il dispiegamento dello stent utilizzando tecniche angiografiche standard. Per ottenere risultati ottimali, coprire con lo stent l'intero segmento arterioso stenotico. Espandere lo stent sotto visualizzazione fluoroscopica al fine di valutare in modo opportuno il diametro ottimale dello stent rispetto ai diametri delle arterie coronarie prossimale e distale. L'espansione ottimale richiede che lo stent aderisca completamente alla parete arteriosa. Verificare il contatto tra stent e parete mediante angiografia di routine o ecografia intravascolare (IVUS).
- 9. Se la dimensione dello stent dispiegato è ancora inadeguata rispetto al diametro del vaso di riferimento, è possibile utilizzare un palloncino più grande per espandere ulteriormente lo stent. Se l'osservazione angiografica iniziale determina un risultato subottimale, è possibile espandere ulteriormente lo stent utilizzando un catetere di dilatazione a palloncino di basso profilo, ad alta pressione, non compliant. In tal caso, il segmento in cui è stato inserito lo stent deve essere attraversato nuovamente con cautela con un filo guida prolassato, onde evitare di alterare la geometria dello stent. **Gli stent dispiegati non devono rimanere sotto dilatati.**

ATTENZIONE

Non dilatare lo stent oltre i limiti riportati sotto:

DIAMETRO NOMINALE DELLO STENT	LIMITI DI DILATAZIONE
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 PROCEDURA DI RIMOZIONE

10.7.1 RETRAZIONE DEL CATETERE DI POSIZIONAMENTO DELLO STENT DALLO STENT DISPIEGATO:

1. Sgonfiare il palloncino applicando una pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Lo sgonfiaggio di palloncini più larghi e più lunghi richiederà più tempo (fino a 30 secondi) rispetto ai palloncini più piccoli e più corti. Verificare lo sgonfiaggio del palloncino mediante fluoroscopia e attendere altri 10-15 secondi.
2. Posizionare il dispositivo di gonfiaggio sulla pressione "negativa" o "neutra".
3. Stabilizzare la posizione del catetere guida subito fuori dell'ostio coronarico e fissarlo in posizione. Mantenere la posizione del filo guida sul segmento dello stent.
4. Rimuovere delicatamente il sistema di posizionamento dello stent applicando pressione lentamente e costantemente.
5. Verificare la tenuta adeguata della valvola emostatica.

Se durante la retrazione del catetere di posizionamento dello stent si incontra resistenza, eseguire le seguenti operazioni per migliorare il riavvolgimento del palloncino:

- Rigonfiare il palloncino fino alla pressione nominale.
- Ripetere le operazioni da 1 a 5 indicate sopra.

10.7.2 DOPO LA RETRAZIONE DEL SISTEMA DI POSIZIONAMENTO DELLO STENT - CONFERMA DEL DISPIEGAMENTO DELLO STENT

1. Verificare la posizione e il dispiegamento dello stent utilizzando tecniche angiografiche standard. Per ottenere risultati ottimali, coprire con lo stent l'intero segmento arterioso stenotico. Espandere lo stent sotto visualizzazione fluoroscopica al fine di valutare in modo opportuno il diametro ottimale dello stent rispetto ai diametri delle arterie coronarie prossimale e distale. L'espansione ottimale richiede che lo stent aderisca completamente alla parete arteriosa. Verificare il contatto tra stent e parete mediante angiografia di routine o ecografia intravascolare (IVUS).
2. Se fosse necessario più di uno stent EluNIR per coprire la lesione e l'area trattata con il palloncino, si consiglia di sovrapporre gli stent in modo adeguato al fine di evitare il rischio potenziale di restenosi per la presenza di spazi.
3. Per garantire l'assenza di spazi tra gli stent, posizionare le fasce dei marker del palloncino del secondo stent EluNIR all'interno dello stent dispiegato, prima dell'espansione.
4. Verificare nuovamente la posizione dello stent e i risultati angiografici per valutare l'area in cui sono stati inseriti gli stent. Ripetere i gonfiaggi finché non si ottiene un dispiegamento ottimale dello stent. Se fosse necessario eseguire una post-dilatazione, verificare che il diametro finale dello stent corrisponda al diametro del vaso di riferimento. **Controllare che la parete dello stent sia a contatto con la parete arteriosa.**

10.8 DILATAZIONE DI SEGMENTI DI STENT DOPO IL DISPIEGAMENTO

1. Occorre compiere ogni tentativo di assicurare che lo stent non sia dilatato in modo insufficiente.
2. Se la dimensione dello stent dispiegato è ancora inadeguata rispetto al diametro del vaso o se non è ancora stata ottenuta la completa aderenza con la parete vascolare, è possibile utilizzare un palloncino più grande per espandere ulteriormente lo stent. Questa operazione va eseguita utilizzando un catetere a palloncino di basso profilo, ad alta pressione, non compliant. In tal caso, il segmento in cui è stato inserito lo stent deve essere attraversato nuovamente con cautela con un filo guida prolassato, onde evitare lo spostamento dello stent. Il palloncino deve essere centrato all'interno dello stent e non deve sporgere al di fuori della regione in cui è stato inserito lo stent.

ATTENZIONE

Non dilatare lo stent oltre i limiti di dilatazione descritti nella sezione 10.6-9.

11 DICHIARAZIONE RELATIVA ALLE PRECAUZIONI PER IL RIUTILIZZO

Non utilizzare se la barriera sterile è danneggiata

In presenza di danni, contattare il rappresentante di Medinol.

Utilizzare su un solo paziente

Non riutilizzare, ritrattare o risterilizzare.

Smaltimento sicuro

Dopo l'uso, smaltire il prodotto e la confezione in conformità con le politiche ospedaliera, amministrativa e/o del governo locale.

12 CLAUSOLE DI ESCLUSIONE DELLE GARANZIE E LIMITAZIONE DEL RIMEDIO

Non vi è garanzia implicita o esplicita, inclusa, ma non solo, qualunque garanzia implicita di commerciabilità o idoneità a uno scopo particolare relativamente al(i) prodotto(i) descritto(i) nella presente pubblicazione. In nessuna circostanza Medinol sarà ritenuta responsabile per danni diretti, accidentali o conseguenti, se non in base a quanto espressamente previsto dalla legge specifica. Nessuna persona ha l'autorità per obbligare Medinol ad alcuna dichiarazione o garanzia, fatta eccezione per quanto specificamente indicato nel presente documento.

Le descrizioni o le specifiche contenute nel materiale cartaceo di Medinol, inclusa la presente pubblicazione, mirano solamente a fornire una descrizione generale del relativo prodotto al momento della fabbricazione e non costituiscono garanzie esplicite.

Medinol non sarà responsabile per danni diretti, accidentali o conseguenti che derivino dal riutilizzo del prodotto.

EluNIR è un marchio commerciale di Medinol Ltd.

I prodotti di Medinol sono protetti da uno o più brevetti europei e statunitensi in attesa di registrazione o registrati.

ÍNDICE

43

SÍMBOLOS UTILIZADOS EN EL ETIQUETADO

1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

- 1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES DEL DISPOSITIVO
- 1.2 DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE FARMACOLÓGICO

2 INDICACIONES DE USO

3 CONTRAINDICACIONES

4 ADVERTENCIAS

5 PRECAUCIONES

- 5.1 PRECAUCIONES GENERALES
- 5.2 PAUTA ANTIPLAQUETARIA
- 5.3 USO DE VARIAS ENDOPRÓTESIS
- 5.4 USO COMBINADO CON OTRAS INTERVENCIONES
- 5.5 BRAQUITERAPIA
- 5.6 USO EN POBLACIONES ESPECIALES
- 5.7 CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN Y DEL VASO SANGUÍNEO
- 5.8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
- 5.9 INFORMACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD DE LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN)
- 5.10 MANIPULACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS
- 5.11 COLOCACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS

44

45

46

6 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO

- 6.1 MECANISMO DE ACCIÓN
- 6.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
- 6.3 MUTAGÉNESIS, CARCINOGENICIDAD Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA

7 POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES

8 INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

- 8.1 ASESORAMIENTO E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
- 8.2 BENEFICIOS CLÍNICOS

9 PRESENTACIÓN

10 MANUAL DEL USUARIO

- 10.1 INSPECCIÓN ANTES DEL USO
- 10.2 MATERIALES NECESARIOS
- 10.3 NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES
- 10.4 PREPARACIÓN
- 10.5 PROCEDIMIENTO DE COLOCACIÓN
- 10.6 PROCEDIMIENTO DE DESPLIEGUE
- 10.7 PROCEDIMIENTO DE RETIRADA
- 10.8 DILATACIÓN DE LOS SEGMENTOS DE LA ENDOPRÓTESIS DESPUÉS DEL DESPLIEGUE

47

48

49

11 DECLARACIÓN SOBRE LAS PRECAUCIONES DE REUTILIZACIÓN

12 EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD DE LA GARANTÍA Y LIMITACIÓN DEL TRATAMIENTO

SÍMBOLOS UTILIZADOS EN EL ETIQUETADO

	Fabricante		DI mín. del catéter guía
	Data de fabrico		Diámetro
	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Presión del globo
	Consultar as Instruções de Utilização		Presión nominal
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada		Presión nominal de estallido
	Manter seco		No superar la presión nominal de estallido
	Manter afastado da luz solar		Número de catálogo
	Esterilizado por óxido de etileno		Número de lote
	Não reutilizar		Dispositivo médico
	Prazo de validade		Identificador único del dispositivo
	RM condicional		25 °C con variaciones de la temperatura permitidas de hasta 40 °C
	Não reesterilizar		Sistema de barrera estéril único con dos envases protectores exteriores
	Contiene una sustancia medicinal		Sistema de barrera estéril único con envase protector exterior
	No fabricado con látex de caucho natural		Sistema de barrera estéril único
	Apirógeno		

INSTRUCCIONES DE USO

EluNIR™ Sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus

El sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus EluNIR (EluNIR) se presenta en forma estéril y para un solo uso.

1 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

El sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus EluNIR de Medinol (EluNIR™) es un producto de un solo uso que combina un dispositivo y un medicamento, que consta de los siguientes componentes del dispositivo: la endoprótesis coronaria y su sistema de colocación, y un componente farmacológico (una formulación de ridaforolimus en una combinación de recubrimiento de polímeros). Las características del sistema de endoprótesis EluNIR se describen en la Tabla 1.

TABLA 1 - DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO SISTEMA DE ENDOPRÓTESIS CORONARIA LIBERADORA DE RIDAFOROLIMUS EluNIR

LONGITUDES DISPONIBLES DE ENDOPRÓTESIS (mm)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44
DIÁMETROS DISPONIBLES DE ENDOPRÓTESIS (mm)	2,25*, 2,5*, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0
MATERIAL DE LA ENDOPRÓTESIS	Cromo-cobalto (CoCr) L-605 de calidad médica, recocido, ASTM F90
COMPONENTE FARMACOLÓGICO	Un recubrimiento de polímeros cargado con ridaforolimus en una formulación aplicada a toda la superficie de la endoprótesis, a una dosis de aproximadamente 1,1 µg/mm ²
LONGITUD DE TRABAJO DEL SISTEMA DE COLOCACIÓN	140 cm
DISEÑO DEL SISTEMA DE COLOCACIÓN	Punto de acceso único a la luz de inflado; la escotadura de salida de la aguja guía (punto de acceso de intercambio rápido) está situada a 30 cm de la punta distal; ideado para agujas guía < 0,014 pulg. (0,36 mm)
SISTEMA DE COLOCACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS	Globo expandible con dos marcadores radiopacos que indican la colocación del globo y la longitud de la endoprótesis expandida
PRESIÓN DE INFLADO DEL GLOBO	Presión nominal: Para diámetros de 2,25 mm: 8 atm (811 kPa) Para diámetros de 2,5-4,0: 10 atm (1013 kPa)
	Presión nominal de estallido (RBPL, para todos los diámetros: 18 atm (1824 kPa)
DIÁMETRO INTERNO MÍNIMO DEL CATÉTER GUÍA	≥5F (0,056" / 1,42 mm)
DIÁMETRO EXTERNO DEL VÁSTAGO DEL CATÉTER	Proximal 2,1 F (0,69 mm)
	Distal 2,7 F (0,90 mm) para productos de 8 mm a 28 mm de longitud 2,9 F (0,97 mm) para productos de 33 mm a 44 mm de longitud

* Las endoprótesis de 2,25 y 2,5 mm de diámetro para el sistema de endoprótesis EluNIR™ se fabrican para una longitud máxima de 33 mm.

1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS COMPONENTES DEL DISPOSITIVO

El dispositivo del sistema de endoprótesis EluNIR™ se compone de un componente de endoprótesis coronaria de liberadora de ridaforolimus, premontado en un sistema de colocación de intercambio rápido. Las endoprótesis están fabricadas de una aleación con base de cobalto y recubiertos con un medicamento y polímeros, formado por un polímero poli(metacrilato de n-butilo) (PBMA), un polímero CarboSil® 20 55D y ridaforolimus, el principio activo farmacológico. Las endoprótesis EluNIR tienen una densidad de medicamento de 1,1 µg/mm². El sistema de colocación EluNIR™ proporciona un medio de colocación de la endoprótesis a través de la vasculatura coronaria y, una vez en la ubicación deseada, expande la endoprótesis mediante el inflado del globo. El catéter tiene un revestimiento hidrófilo en la superficie exterior del vástago distal.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL COMPONENTE FARMACOLÓGICO

El recubrimiento de la endoprótesis EluNIR™ se compone de una combinación de recubrimiento de polímeros [poli(metacrilato de n-butilo) (PBMA) y CarboSil® 20 55D, (componentes no activos)], y ridaforolimus, el principio activo farmacológico.

2 INDICACIONES DE USO

El sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus EluNIR está indicado para mejorar el diámetro luminal coronario en los pacientes con enfermedad cardiaca sintomática causada por lesiones recientes, con una longitud ≤ 42 mm, en arterias coronarias nativas con diámetros de referencia de 2,25 mm a 4,25 mm.

3 CONTRAINDICACIONES

La colocación de la endoprótesis en la arteria coronaria está contraindicada normalmente en los siguientes tipos de pacientes:

- Pacientes que no pueden recibir el tratamiento antiplaquetario o anticoagulatorio recomendado.
- Pacientes que se considera que tienen una lesión que impediría inflar por completo el globo de angioplastia o la colocación adecuada de la endoprótesis o del sistema de colocación de la endoprótesis.
- Pacientes con hipersensibilidad o alergias al ácido acetilsalicílico, heparina, clopidogrel, ticlopidina, a medicamentos como el ridaforolimus o similares, o a cualquier otro análogo o derivado, polímeros, cobalto, cromo, níquel, molibdeno o medios de contraste.

4 ADVERTENCIAS

- Compruebe que el envase interior no esté abierto o dañado, ya que podría indicar una rotura de la barrera estéril.
- El uso de este dispositivo conlleva los riesgos asociados de trombosis, complicaciones vasculares o acontecimientos hemorrágicos.
- Este producto no debe utilizarse en los pacientes con probabilidad de no cumplir el tratamiento antiplaquetario recomendado.

5 PRECAUCIONES

5.1 PRECAUCIONES GENERALES

- Solo los médicos que hayan recibido la formación adecuada pueden llevar a cabo la implantación de la endoprótesis.
- Es posible que la reestenosis posterior haga necesario volver a dilatar el segmento arterial que contiene la endoprótesis. No se han establecido bien las características de los desenlaces a largo plazo después de la dilatación repetida de la endoprótesis.
- Se deben sopesar tanto los riesgos como los beneficios en los pacientes con una reacción grave al medio de contraste.
- Los pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes del producto (sustrato de la endoprótesis, polímeros, sustancia farmacológica) pueden sufrir una reacción alérgica al implante.
- No exponga el producto a disolventes orgánicos, como el alcohol, ni lo limpie con ellos.
- Se deben tomar precauciones al controlar la punta del catéter guía durante la colocación y el despliegue de la endoprótesis, y la retirada del globo. Antes de retirar el sistema de colocación de la endoprótesis, compruebe visualmente, con ayuda de la fluoroscopia, que el globo esté completamente desinflado, a fin de evitar el movimiento del catéter guía hasta el interior del vaso sanguíneo y el consiguiente daño arterial.
- La trombosis de endoprótesis es un acontecimiento poco frecuente que con frecuencia está asociado al infarto de miocardio (IM) o la muerte.
- Cuando se utilizan endoprótesis farmacoadictivas (EFA) fuera de las indicaciones de uso especificadas, es posible que los resultados del paciente difieran de los resultados observados en los ensayos clínicos de EluNIR.
- En comparación con el uso dentro de las indicaciones de uso especificadas, el uso de EFA en los pacientes y lesiones fuera de las indicaciones etiquetadas, incluida una anatomía más tortuosa, puede conllevar un mayor riesgo de acontecimientos adversos, por ejemplo, trombosis de la endoprótesis, embolización de la endoprótesis, infarto de miocardio o la muerte.

5.2 PAUTA ANTIPLAQUETARIA

Se ha demostrado que el tratamiento antiplaquetario doble (TAPD) con el uso de un tratamiento de asociación de ácido acetilsalicílico con un inhibidor plaquetario de P2Y12 después de una intervención coronaria percutánea (ICP), disminuye el riesgo de trombosis de la endoprótesis y de episodios cardíacos isquémicos, pero aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Después de la intervención, se debe recetar un inhibidor de P2Y12 (es decir, clopidogrel, prasugrel, ticagrelol) para disminuir el riesgo de trombosis. Se debe administrar ácido acetilsalicílico concomitantemente con el inhibidor de P2Y12, y después, se debe continuar indefinidamente, para disminuir más el riesgo de trombosis.

Se desconoce la duración óptima del TAPD (en concreto, un inhibidor plaquetario de P2Y12 además del ácido acetilsalicílico) después de la implantación de la endoprótesis farmacoadictiva; con todo, puede producirse una trombosis de la endoprótesis farmacoadictiva a pesar del tratamiento continuado. Es muy importante que el paciente cumpla las recomendaciones antiplaquetarias después de la intervención.

Se recomienda firmemente que el médico a cargo del tratamiento tenga en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento antiplaquetario, así como las recomendaciones de la AHA/ACC/SCAI PCI para antes y después de la intervención, con el fin de disminuir el riesgo de trombosis.

En pacientes seleccionados, con un mayor riesgo de sangrado, puede ser razonable interrumpir o suspender el tratamiento con el inhibidor de P2Y12 después de tres meses.

La manera óptima de tomar decisiones acerca de la duración del TAPD es hacerlo individualmente para cada paciente y deben integrar el criterio clínico, la evaluación de la relación beneficio/riesgo y el bienestar del paciente.

La suspensión o interrupción prematura de la medicación antiplaquetaria prescrita podría tener como resultado un riesgo más alto de trombosis de la endoprótesis, infarto de miocardio o la muerte.

5.3 USO DE VARIAS ENDOPRÓTESIS

La exposición del paciente al medicamento y a los polímeros es proporcional al número y longitud totales de endoprótesis implantadas. En los ensayos clínicos fundamentales de EluNIR, la longitud total de colocación de endoprótesis por paciente se limitó a 100 mm.

5.4 USO COMBINADO CON OTRAS INTERVENCIONES

No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso de dispositivos de aterectomía mecánica (catéteres de aterectomía direccional, catéteres de aterectomía rotacional) o catéteres de angioplastia láser, en combinación con la implantación de endoprótesis EluNIR.

5.5 BRAQUITERAPIA

No se han valorado la seguridad y la eficacia de las endoprótesis EluNIR en los pacientes con lesiones anteriores en tratamiento o con braquiterapia asociada a reestenosis de endoprótesis.

5.6 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

5.6.1 EMBARAZO

No se han probado las endoprótesis ElnNIR en las embarazadas, ni en los hombres con intención de tener hijos. No se han estudiado los efectos en el feto en desarrollo. Antes de implantar una endoprótesis ElnNIR se debe empezar el uso de un método anticonceptivo eficaz, que se debe mantener durante un año después de su implantación. Aunque no existen contraindicaciones, actualmente se desconocen los riesgos y los efectos reproductivos.

5.6.2 LACTANCIA

Se debe decidir si se interrumpirá la lactancia antes de la implantación de la endoprótesis, teniendo en cuenta la importancia de la endoprótesis para la madre.

5.6.3 USO PEDIÁTRICO

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la endoprótesis ElnNIR en los pacientes pediátricos. No se recomienda usar el sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus ElnNIR en una población pediátrica.

5.6.4 USO GERIÁTRICO

La seguridad y la eficacia de la endoprótesis ElnNIR en estudios clínicos han establecido que se pueden utilizar las endoprótesis en los pacientes geriátricos, sin límite de edad.

5.7 CARACTERÍSTICAS DE LA LESIÓN Y DEL VASO SANGUÍNEO

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la endoprótesis ElnNIR en poblaciones de pacientes con los siguientes estados clínicos:

- Trombo oclusivo o trombo que requiere trombectomía en un vaso sanguíneo afectado.
- Diámetros < 2,25 mm o > 4,25 mm del vaso sanguíneo de referencia de la arteria coronaria.
- Lesiones ≥ 30% del tronco coronario izquierdo no protegido, o intervención planificada del tronco coronario izquierdo no protegido.
- Lesiones ostiales de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o de la arteria coronaria circunfleja izquierda (colocación de endoprótesis en cualquier segmento afectado a menos de 5 mm de la arteria coronaria principal izquierda no protegida).
- Colocación planificada de endoprótesis en lesiones, en más de dos (2) arterias coronarias principales (es decir, dos de las siguientes: arteria coronaria derecha, arteria coronaria descendente anterior izquierda y arteria coronaria circunfleja izquierda) y en sus respectivas ramas (la rama intermedia se define como la rama de la arteria coronaria circunfleja izquierda).
- Colocación planificada de endoprótesis en más de dos lesiones por vaso sanguíneo (dos lesiones separadas por menos de 10 mm que pueden cubrirse con una endoprótesis única se consideran una sola lesión).
- Lesiones bifurcadas con implantación planificada de dos endoprótesis.
- Infarto agudo de miocardio (IMEST) reciente.
- Colocación de endoprótesis en lesiones debido a reestenosis de EFA.

5.8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Consulte el apartado 6.2 - *Información sobre el medicamento, Interacciones medicamentosas*.

Se ha comprobado que varios medicamentos afectan al metabolismo del ridaforolimus, y que pueden darse otras interacciones medicamentosas. Como es sabido, el ridaforolimus es un sustrato para el citocromo P4503A4 (CYP3A4) y la glucoproteína P (PgP). La absorción y posterior eliminación del ridaforolimus puede verse afectada por medicamentos que afectan a estas vías. No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosas con la endoprótesis ElnNIR (véase el apartado 6.2 - *Información sobre el medicamento, Interacciones medicamentosas*) debido a la exposición sistémica limitada al ridaforolimus liberado de la endoprótesis ElnNIR. Por tanto, es necesario tener en cuenta debidamente las posibles interacciones medicamentosas, tanto sistémicas como locales, en la pared del vaso sanguíneo, al tomar la decisión de colocar la endoprótesis ElnNIR en un paciente que toma un medicamento con interacción conocida con el ridaforolimus, o al tomar la decisión de iniciar un tratamiento con dicho medicamento en un paciente que ha recibido recientemente una endoprótesis ElnNIR.

5.9 INFORMACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD DE LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN)



En pruebas no clínicas se ha demostrado que la endoprótesis ElnNIR es condicional con la RMN para la colocación de una endoprótesis única y para la superposición de varias, hasta 120 mm. Es seguro efectuar una exploración en un sistema de RMN a un paciente con un implante, si se cumplen las siguientes condiciones:

- campo magnético estático de 1,5 tesla y 3 tesla, solamente;
- campo magnético con un gradiente espacial máximo de 3000 gauss/cm (30 T/m) o inferior;
- sistema de RMN máximo registrado, tasa de absorción específica (SAR) promediada en la totalidad del cuerpo de 2 W/kg en el modo de funcionamiento normal.

En las condiciones definidas de exploración, cabe esperar que la endoprótesis ElnNIR produzca una elevación máxima de temperatura de 3 °C después de 15 minutos de exploración continuada (es decir, por secuencia de impulsos).

En pruebas no clínicas, el artefacto de imagen causado por la endoprótesis ElnNIR se extiende aproximadamente 8 mm desde la endoprótesis ElnNIR cuando la imagen se genera con una secuencia de impulsos de ecogradiente y un sistema de RMN de 3 tesla. El artefacto oscurece la luz del dispositivo.

5.10 MANIPULACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS

- **Cada endoprótesis es para un solo uso.** No reesterilice ni reutilice este dispositivo. Tenga en cuenta la fecha de «Usar antes de» [caducidad] que aparece en la ficha técnica del producto.
- **La bolsa de aluminio no es una barrera estéril.** La bolsa «header bag» interior que se encuentra dentro de la bolsa de aluminio es la barrera estéril. **Solo se debe considerar estéril el contenido de la bolsa de esterilización interior. La superficie exterior de la bolsa de esterilización interior NO es estéril.**
- **No extraiga la endoprótesis del sistema de colocación.** Si lo hace, puede dañar la endoprótesis o provocar una embolización de la endoprótesis. Estos componentes están ideados para su utilización conjunta como un sistema único.
- El sistema de colocación no debe utilizarse junto con otras endoprótesis.
- Se debe tener especial cuidado en no manipular ni alterar la endoprótesis en el globo, especialmente durante la retirada del sistema de colocación, la colocación sobre la aguja guía y el avance a través del adaptador de la válvula hemostática rotatoria y el eje del catéter guía. La manipulación de la endoprótesis (por ejemplo, girarla con los dedos una vez instalada) puede aflojar la endoprótesis con respecto al globo del sistema de colocación y provocar su desplazamiento.
- Al cargar el catéter en la aguja guía, proporcione el apoyo adecuado a los segmentos del vástago.
- **No manipule, toque ni maniobre la endoprótesis con los dedos,** ya que puede dañar el recubrimiento, causar contaminación o desplazar la endoprótesis con respecto al globo de colocación.
- Utilice únicamente los medios adecuados para el inflado del globo (véase el apartado 10.4.3 - *Manual del usuario, Preparación del sistema de colocación*). No utilice aire ni ningún medio gaseoso para inflar el globo, ya que puede provocar una expansión irregular y dificultar el despliegue de la endoprótesis.

5.11 COLOCACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS

5.11.1 PREPARACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS

- **No prepare ni preinfle el sistema de colocación antes del despliegue de la endoprótesis, de manera distinta a la indicada.** Utilice la técnica de purga del globo que se describe en el apartado 10.4.3 - *Manual del usuario, Preparación del sistema de colocación*.
- **Mientras se introduce el sistema de colocación en el vaso, no aplique presión negativa en el sistema de colocación.** Esto puede provocar el desplazamiento de la endoprótesis con respecto al globo.
- Utilice catéteres guía con tamaños apropiados de la luz para la introducción del sistema de colocación de la endoprótesis (véase el apartado 1.0 - *Descripción del producto*).

5.11.2 IMPLANTACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS

- La decisión de predilatar la lesión con un globo del tamaño adecuado debe basarse cuidadosamente en las características de la lesión y del paciente. Los ensayos clínicos fundamentales de ElnNIR han demostrado que, en un contexto real, la colocación directa de endoprótesis ElnNIR en los pacientes con una lesión única, tratados, que no se sometieron a una intervención desarrollada en fases, fue segura.
- No expanda la endoprótesis si no está correctamente colocada en el vaso sanguíneo (véase el apartado 5.12 - *Precauciones, Retirada del sistema de endoprótesis*).
- La implantación de una endoprótesis puede provocar la disección del vaso sanguíneo situado en dirección distal o proximal con respecto a la parte tratada con endoprótesis y puede provocar el cierre agudo del vaso, lo que haría necesaria una nueva intervención (injerto anastomótico coronario (AACI), dilatación adicional, colocación de otras endoprótesis, etc.).
- Al tratar varias lesiones, sopesar colocar la endoprótesis primero en la lesión distal y después en la lesión proximal. Al hacerlo en este orden, no es necesario atravesar la endoprótesis proximal al colocar la endoprótesis distal y esto disminuye las probabilidades de desplazar la endoprótesis proximal.
- La expansión adicional de una endoprótesis desplegada puede provocar una disección que limita el flujo. Esto puede tratarse mediante la implantación de otra endoprótesis. Cuando se implantan varias endoprótesis, los extremos deben superponerse ligeramente.
- La colocación de endoprótesis puede afectar a la permeabilidad de la rama lateral.
- **No exceda la presión nominal de estallido (RBP) que se indica en la ficha técnica del producto.** Se deben controlar las presiones del globo durante el inflado. Aplicar presiones superiores a las especificadas en la ficha técnica del producto puede provocar que se rompa el globo y posibles daños y disección de la arteria. El diámetro interno de la endoprótesis debe ser de aproximadamente 1,1 veces al diámetro de referencia del vaso sanguíneo.
- Es posible replegar las endoprótesis sin expandir una sola vez dentro del catéter guía. Las endoprótesis sin expandir no deben volver a introducirse en la arteria una vez que se han replegado dentro del catéter guía. No se deben efectuar movimientos posteriores de entrada y salida a través del extremo distal del catéter guía, ya que la endoprótesis puede resultar dañada al retraerla sin desplegar dentro del catéter guía.
- **Si se percibe una resistencia en cualquier momento,** tanto durante el acceso a la lesión como durante la retirada, antes de la implantación de la endoprótesis, deberá retirarse el sistema según las instrucciones del apartado 5.12 - *Precauciones, Retirada del sistema de endoprótesis*.
- Los métodos de recuperación de la endoprótesis (como el uso de agujas adicionales, pinzas o fórceps) pueden provocar traumatismos adicionales en la vasculatura coronaria o en el lugar de acceso vascular. Entre las complicaciones se cuentan las siguientes: hemorragia, hematoma, pseudoaneurisma o perforación vascular.
- Aunque el globo del sistema de colocación de la endoprótesis es lo bastante resistente como para expandir la endoprótesis sin romperse, una rotura circular del globo, en sentido distal a la endoprótesis y antes de la expansión completa de la endoprótesis, podría provocar que el globo quedara atado a la endoprótesis y sería necesaria su retirada quirúrgica. Si se rompe el globo, será necesario retirarlo y, en caso necesario, cambiar el catéter de dilatación por otro nuevo a lo largo de la aguja guía para completar la expansión de la endoprótesis.
- Asegúrese de que el área tratada con endoprótesis cubra toda la lesión/lugar de disección y no queden huecos entre las endoprótesis.
- No apriete el catéter más de una (1) vuelta completa.
- Si vuelve a introducir el catéter, purgue la luz de la aguja guía antes de volver a insertarlo.

5.12 RETIRADA DEL SISTEMA DE ENDOPRÓTESIS

5.12.1 RETIRADA DEL SISTEMA DE COLOCACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS ANTES DEL DESPLIEGUE DE LA ENDOPRÓTESIS

Si es necesario retirar el sistema de endoprótesis antes de desplegar la endoprótesis, asegúrese de que el catéter guía esté colocado coaxialmente con respecto al sistema de colocación de la endoprótesis y retire cuidadosamente el sistema de colocación de la endoprótesis hasta el interior del catéter guía. Si nota una resistencia inusual en cualquier momento mientras retira la endoprótesis hacia el interior del catéter guía, el sistema de colocación de la endoprótesis y el catéter guía deben retirarse como una sola unidad. Esto se debe hacer mediante visualización directa con ayuda de la fluoroscopia.

5.12.2 RETIRADA DEL SISTEMA DE COLOCACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS DESPLEGADA.

1. Desinfele el globo aplicando presión negativa en el dispositivo de inflado. Los globos más grandes y largos tardarán más tiempo (hasta 30 segundos) en desinflarse que los globos más cortos y pequeños. Confirme el desinflado del globo con ayuda de la fluoroscopia y espere 10 a 15 segundos más.
2. Coloque el dispositivo de inflado en presión «negativa» o «neutra».
3. Establezca la posición del catéter guía justo en el exterior del ostium coronario y fíjelo en el sitio. Mantenga la aguja guía colocada a través del segmento de la endoprótesis.
4. Retire suavemente el sistema de colocación de la endoprótesis aplicando una presión lenta y firme.
5. Compruebe que la válvula hemostática esté correctamente sellada.

Si encuentra resistencia mientras retira el sistema de colocación, siga estos pasos para mejorar la envoltura del globo:

- Vuelva a inflar el globo hasta la presión nominal.
- Repita los pasos anteriores del 1 al 5.

Si no sigue estos pasos o aplica una fuerza excesiva en el sistema de colocación, podría provocar pérdidas o daños en la endoprótesis o en los componentes del sistema de colocación.

Si es necesario mantener la posición de la aguja guía para acceder posteriormente a la arteria o lesión, deje la aguja guía en su sitio y retire todos los demás componentes del sistema.

Los métodos de recuperación de la endoprótesis (como el uso de agujas adicionales, pinzas o fórceps) pueden provocar traumatismos adicionales en la vasculatura coronaria o en el lugar de acceso vascular. Entre las complicaciones se cuentan, entre otras: hemorragia, hematoma, pseudoaneurisma o perforación vascular.

5.13 DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN

- Al atravesar una endoprótesis recién desplegada con un catéter de ecografía intravascular (IVUS), una aguja guía coronaria, un catéter de tomografía óptica de coherencia (OCT), un catéter de globo o un sistema de colocación, tenga cuidado de no alterar la colocación de la endoprótesis, la yuxtaposición y la geometría.
- Dilatación posterior: Se deben adoptar todas las medidas necesarias para que la endoprótesis no quede poco dilatada. Si la endoprótesis desplegada no está totalmente yuxtapuesta a la pared del vaso sanguíneo, es posible expandirla más con un globo de mayor diámetro que sea ligeramente más corto (unos 2 mm) que la endoprótesis. La dilatación posterior se puede efectuar con un catéter de globo no distensible, de perfil bajo y alta presión. El globo no se debe extender fuera de la región tratada con endoprótesis. No utilice el globo de colocación de la endoprótesis para la dilatación posterior.
- Se debe administrar un tratamiento antiplaquetario después de la intervención (véase el apartado 5.2 - Precauciones, *Pauta antiplaquetaria*). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que requieran una interrupción temprana del tratamiento antiplaquetario (por ejemplo, debido a una hemorragia activa), por si hay indicios de acontecimientos cardíacos. A discreción del médico que está tratando al paciente, el tratamiento antiplaquetario debe reanudarse lo antes posible.
- Si el paciente requiere un diagnóstico por imágenes, consulte el apartado 5.9 - *Precauciones, Imagen por resonancia magnética (RMN)*.

6 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO

6.1 MECANISMO DE ACCIÓN

No se ha establecido el mecanismo por el cual la endoprótesis EluNIR inhibe el crecimiento de la neointima, como demuestran los estudios preclínicos y clínicos. A nivel celular, el ridaforolimus inhibe la proliferación de células estimulada por el factor de crecimiento. A nivel molecular, el ridaforolimus forma un complejo con la proteína citoplasmática FKBP-12 (proteína de unión FK506). Este complejo se une a la proteína asociada a FKBP-12-rapamicina (FRAP), también conocida como la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), e interfiere con ella, lo que provoca la inhibición del metabolismo, el crecimiento y la proliferación de la célula, al detener el ciclo celular en la fase G1 tardía.

6.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El citocromo P4503A4 (CYP3A4) metaboliza ampliamente el ridaforolimus en el hígado y este es un sustrato para la glucoproteína P (PgP) contrantransportadora. Por tanto, la absorción y posterior eliminación del ridaforolimus pueden verse afectadas por medicamentos que también afectan a las vías CYP3A4 y PgP. No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa con la endoprótesis EluNIR debido a la limitada exposición sistémica al ridaforolimus liberado de EluNIR. No obstante, es necesario tener en cuenta debidamente las posibles interacciones medicamentosas, tanto sistémicas como locales, en la pared del vaso sanguíneo, al tomar la decisión de colocar la endoprótesis EluNIR en un paciente que toma un medicamento con interacción conocida con el ridaforolimus.

El ridaforolimus, cuando se prescribe como medicación oral, puede interactuar con inhibidores o con inductores del CYP3A4 o de la PgP. Los medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP pueden disminuir el metabolismo del ridaforolimus *in vivo*. Debido a esto, la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 o de la PgP puede aumentar las concentraciones de ridaforolimus en la sangre. Los medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 o de la PgP pueden aumentar el metabolismo del ridaforolimus *in vivo* y provocar una menor concentración de ridaforolimus en la sangre.

6.3 MUTAGÉNESIS, CARCINOGENICIDAD Y TOXICIDAD REPRODUCTIVA

6.3.1 MUTAGÉNESIS

Se evaluó el potencial mutágeno de las endoprótesis EluNIR en tres ensayos independientes, en células bacterianas y de mamífero. Se valoró *in vitro* el potencial de reversión de mutaciones en cepas de *S. typhimurium* y *E. coli* en el ensayo de Ames estándar. También se utilizaron células de linfoma de ratón L5178Y/Tk+/- para valorar, *in vitro*, el potencial para inducir mutaciones directas en el locus de la timidina cinasa (Tk). Por último, se determinaron *in vivo* los posibles efectos clastógenos de la endoprótesis EluNIR, mediante el ensayo de micronúcleos de ratón. No se observó ningún indicio de potencial mutágeno en estos estudios.

6.3.2 CARCINOGENICIDAD

No se han efectuado pruebas formales de carcinogenicidad en la endoprótesis EluNIR. El potencial cancerígeno de la endoprótesis EluNIR es mínimo si se tienen en cuenta el periodo limitado de liberación de ridaforolimus, los tipos y cantidades de materiales presentes y los beneficios obtenidos, así como los resultados de los ensayos de mutagénesis.

6.3.3 TOXICIDAD REPRODUCTIVA

No se han efectuado pruebas formales de toxicidad reproductiva en la endoprótesis EluNIR. El potencial reproductivo de la endoprótesis EluNIR es mínimo si se tienen en cuenta el periodo limitado de liberación de ridaforolimus, así como los tipos y cantidades de materiales presentes.

7 POSIBLES ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES

A continuación, se enumeran los posibles acontecimientos adversos (por ejemplo, complicaciones) asociados al uso del sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus EluNIR.

Los acontecimientos adversos (en orden alfabético) que pueden guardar relación con las intervenciones coronarias percutáneas y terapéuticas, donde se utilizan endoprótesis coronarias en arterias coronarias nativas son, entre otros, los siguientes:

- Aneurisma
- Angina de pecho
- Ansiedad
- Arritmias cardíacas
- Choque cardíaco
- Complicaciones de la arteria coronaria**
- Complicaciones en el lugar de acceso*
- Complicaciones hemorrágicas que pueden precisar transfusiones o reparación quirúrgica
- Compresión de la endoprótesis
- Derrame pericárdico
- Desplazamiento, movilización o embolización de la endoprótesis
- Embolización distal
- Endocarditis
- Endotelización retardada
- Fibrilación ventricular
- Fiebre o reacciones pirógenas
- Hipertensión
- Hipotensión
- Ictus, accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT)
- Incapacidad de colocar la endoprótesis en el lugar previsto
- Infarto agudo de miocardio
- Infecciones
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia pulmonar
- Insuficiencia renal
- Isquemia de miocardio
- Muerte
- Náuseas y vómitos
- Necesidad de AACL emergente o no emergente
- Palpitaciones
- Perforación del corazón o de los grandes vasos
- Reacción alérgica o hipersensibilidad a los componentes de la endoprótesis o al medio de contraste

- Reacción vasovagal
- Sobrecarga de volumen
- Taponamiento cardíaco
- Trombosis de endoprótesis

* Comprende: fístula arteriovenosa, hematoma, infección, lesión nerviosa, dolor, isquemia periférica, flebitis, pseudoaneurisma.

** Comprende: cierre brusco, disección, embolia, lesión, perforación, rotura o desplazamiento de placa, reestenosis, rotura espasmo, trombosis, oclusión total.

La exposición del paciente al ridaforolimus está directamente relacionada con la longitud total de la endoprótesis implantada. No se conocen plenamente los posibles efectos secundarios/complicaciones asociados al uso del ridaforolimus en el contexto de las endoprótesis farmacológicas (EFA). Entre los acontecimientos adversos asociados a la inyección intravenosa de ridaforolimus en humanos se cuentan, entre otros, los que se enumeran a continuación. Estos acontecimientos se basan en la experiencia con el fármaco en estudios de oncología de fase I o II llevados a cabo por Merck Sharp & Dohme Corp. y Ariad Pharmaceuticals Inc. La exposición sistémica en estudios de fase I representativos se produjo en concentraciones 150 veces superiores a las previstas con la endoprótesis EluNIR.

Posibles acontecimientos adversos y acontecimientos farmacológicos adversos derivados de la exposición sistémica al ridaforolimus:

- Alopecia
- Anemia
- Anorexia
- Aumento de la aspartato aminotransferasa
- Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea
- Creatina fosfoquinasa en la sangre
- Dermatitis acneiforme
- Deshidratación
- Diarrea
- Disgeusia
- Disminución de peso
- Erupción
- Estomatitis
- Estreñimiento
- Fatiga
- Hipercolesterolemia
- Hiperglucemia
- Hipertrigliceridemia
- Hipofosfatemia
- Hipopotasemia
- Inflamación de mucosa
- Insuficiencia renal aguda
- Leucopenia
- Náuseas
- Neumonía
- Neumonitis
- Neutropenia febril
- Parestesia
- Pirexia
- Prurito
- Trastorno de las uñas
- Trombocitopenia
- Vómitos

Pueden existir otros posibles acontecimientos adversos impredecibles en este momento.

8 INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Antes de utilizar el sistema de endoprótesis EluNIR, se deben sopesar tanto los riesgos como los beneficios en cada paciente. Los factores de selección de los pacientes deben consistir en una valoración del riesgo de un tratamiento antiplaquetario a largo plazo. Por lo general, se evita la colocación de endoprótesis en los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia (por ejemplo, pacientes con gastritis recientemente activa o enfermedad ulcerosa péptica), en los que podría estar contraindicado un tratamiento anticoagulante.

Se deben utilizar fármacos antiplaquetarios en combinación con las endoprótesis EluNIR. Consulte también los apartados 5.2 - Precauciones, Pauta antiplaquetaria, 5.6 - Precauciones, Uso en poblaciones especiales y 5.7 - Precauciones, Características de la lesión y el vaso sanguíneo.

Se deben revisar las afecciones premórbidas que aumentan el riesgo de escasos resultados iniciales o el riesgo de derivaciones de emergencia para cirugía de derivación (diabetes mellitus, insuficiencia renal y obesidad grave).

8.1 ASESORAMIENTO E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Los médicos deben tener en cuenta lo siguiente al asesorar a los pacientes sobre este producto:

- Hablar de los riesgos asociados a la colocación de la endoprótesis
- Hablar de los riesgos asociados a la endoprótesis liberadora de ridaforolimus
- Hablar de los riesgos de una interrupción temprana del tratamiento antiplaquetario
- Hablar de los riesgos de trombosis tardía de endoprótesis con el uso de EFA en subgrupos de pacientes de riesgo más elevado
- Hablar de los riesgos y beneficios para el paciente en concreto
- Hablar de la alternancia del estilo de vida actual inmediatamente después de la intervención y a largo plazo

8.2 BENEFICIOS CLÍNICOS

El sistema de stent EluNIR™ ha mostrado resultados clínicos excelentes mediante tasas reducidas de trombosis de stent vascular y fallo en la lesión de destino (TLF), y se ha determinado su no inferioridad frente a otro dispositivo comercializado, Medtronic Resolute, al cabo de 12 meses, en una amplia población y sin señales de seguridad preocupantes identificadas en los datos clínicos disponibles.

9 PRESENTACIÓN

Estéril - Este dispositivo se ha esterilizado con gas de óxido de etileno y es apirógeno. Está ideado para un solo uso. No reesterilizar. No utilice el dispositivo si el envase está abierto o presenta daños. Utilizar antes de la fecha de caducidad (fecha «Usar antes de»).

Contenido - Un (1) sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus EluNIR; una (1) herramienta de purga (acoplada a la argolla coronaria con conector Luer); una (1) tarjeta de implante de endoprótesis.

Conservación - Conservar en un lugar seco, oscuro y fresco. No extraer de la caja hasta el momento de su uso. Conservar a una temperatura máxima de 25 °C, con variaciones de la temperatura permitidas de hasta 40 °C.

10 MANUAL DEL USUARIO

10.1 INSPECCIÓN ANTES DEL USO

Antes de abrirlo, inspeccione atentamente el envase estéril para ver si hay daños en la barrera estéril (bolsa de esterilización). **No utilice el dispositivo si se ha afectado a la integridad del envase estéril.**

- No utilice el dispositivo después de la fecha de «Usar antes de».
- Rasgue la bolsa de aluminio para abrirla y extraiga la bolsa interior.

NOTA

La superficie exterior de la bolsa de esterilización interior NO es estéril. Abra la bolsa de esterilización interior y pase a, o deje caer el producto en, el campo estéril mediante una técnica aséptica.

- Antes de utilizar el sistema de endoprótesis EluNIR, extraiga con cuidado el sistema del envase e inspecciónelo en busca de dobleces, torceduras y otros daños. Compruebe que la endoprótesis no se extienda más allá de los marcadores radiopacos del globo. No utilice el dispositivo si detecta cualquier defecto. No obstante, **no manipule, toque ni manibre la endoprótesis** con los dedos, ya que puede dañar el recubrimiento, causar contaminación o desplazar la endoprótesis con respecto al globo de colocación.

NOTA

Si en cualquier momento, durante la utilización del sistema de endoprótesis EluNIR de intercambio rápido, detecta que el vástago proximal de acero inoxidable está doblado o torcido, no siga utilizando el catéter.

10.2 MATERIALES NECESARIOS

A continuación, se enumeran los materiales necesarios para la intervención:

- Catéter(es) guía adecuado(s). Consulte la Tabla 1 - Descripción del producto Sistema de endoprótesis coronaria liberadora de ridaforolimus EluNIR.
- 2 o 3 jeringas (10 a 20 ml)
- Solución salina normal heparinizada estéril de 1000 u/500 ml
- Aguja guía de 0,014 pulg. (0,36 mm) x 175 cm (longitud mínima)
- Válvula hemostática rotatoria
- Medio de contraste diluido en proporción 1:1 con solución salina normal heparinizada
- Dispositivo de inflado
- Catéter de dilatación anterior al despliegue
- Llave de paso de tres vías
- Dispositivo dinamométrico
- Introducador de la aguja guía
- Vaina arterial adecuada
- Fármacos anticoagulantes y antiplaquetarios adecuados

10.3 NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES

En caso de incidente grave relacionado con EluNIR™, póngase en contacto con Medinol en complainthandling@medinol.com y notifíquelo a la autoridad sanitaria local.

10.4 PREPARACIÓN

10.4.1 EXTRACCIÓN DEL ENVASE

NOTA

La bolsa de aluminio no es una barrera estéril. La bolsa «header bag» interior (bolsa de esterilización) que se encuentra dentro de la bolsa de aluminio es la barrera estéril. Solo se debe considerar estéril el contenido de la bolsa interior. La superficie exterior de la bolsa de esterilización interior NO es estéril.

- 1. Extraiga con cuidado el sistema de colocación del tubo protector para su preparación. Si se va a utilizar un sistema de intercambio rápido (RX), no doble ni tuerza el hipotubo durante la extracción.
- 2. Retire el mandril del producto y la funda protectora de la endoprótesis sujetando el catéter por la zona inmediatamente proximal a la endoprótesis (en el lugar de adherencia al globo proximal) y, con la otra mano, sujete el protector de la endoprótesis y retírelo con suavidad por la parte distal. Si detecta una resistencia inusual al retirar el mandril del producto y la funda de la endoprótesis, no utilice este producto y sustitúyalo por otro. Siga el procedimiento de devolución del producto en el caso del dispositivo no utilizado.

10.4.2 PURGA DE LA LUZ DE LA AGUJA GUÍA

Purgue la luz de la aguja guía con solución salina heparinizada, utilizando la herramienta de purga que se suministra con el producto. Introduzca la herramienta de purga en la punta del catéter y purgue hasta que salga el líquido por la escotadura de salida de la aguja guía.

NOTA

Evite manipular la endoprótesis mientras purga la luz de la aguja guía, ya que puede alterar la colocación de la endoprótesis en el globo.

10.4.3 PREPARACIÓN DEL SISTEMA DE COLOCACIÓN

- 1. Prepare un dispositivo de inflado o jeringa con un medio de contraste diluido.
- 2. Conecte un dispositivo de inflado o jeringa a la llave de paso; conéctelo al punto de inflado del producto. No doble el hipotubo del producto al conectarlo al dispositivo de inflado o jeringa.
- 3. Con la punta hacia abajo, oriente el sistema de colocación en vertical.
- 4. Abra la llave de paso al sistema de colocación; aplique presión negativa durante 30 segundos y después libere la presión hasta el punto neutro para llenar con medio de contraste.
- 5. Cierre la llave de paso al sistema de colocación; purgue todo el aire del dispositivo de inflado o jeringa.
- 6. Repita los pasos del 3 al 5 hasta expulsar todo el aire. Si sigue habiendo burbujas, no utilice el producto.
- 7. Si se utilizó una jeringa, conecte un dispositivo de inflado preparado a la llave de paso.
- 8. Abra la llave de paso al sistema de colocación.
- 9. Déjelo en posición neutra.

NOTA

Mientras se introduce el sistema de colocación en el vaso, no aplique presión negativa en el sistema de colocación. Esto puede provocar el desplazamiento de la endoprótesis con respecto al globo.

NOTA

Si observa aire en el vástago, repita los pasos del 3 al 5 del apartado 10.4.3 - *Manual del usuario, Preparación del sistema de colocación*, pasos 3 a 5, para evitar la expansión irregular de la endoprótesis.

10.5 PROCEDIMIENTO DE COLOCACIÓN

- 1. Prepare el lugar de acceso vascular según la práctica habitual.
- 2. La decisión de predilatar la lesión con un globo del tamaño adecuado debe basarse en las características de la lesión y del paciente. **Si se lleva a cabo la predilatación**, limite la longitud longitudinal de la predilatación mediante el globo de ACTP para evitar la creación de una región de lesión vascular fuera de los límites de la endoprótesis EluNIR.
- 3. Para las lesiones más largas, ajuste el tamaño de la endoprótesis al diámetro de la parte más distal del vaso sanguíneo.

NOTA

Si debe elegir entre dos diámetros de endoprótesis para lesiones estrechas, elija el diámetro más pequeño e inflelo.

- 4. Mantenga la presión neutra en el dispositivo de inflado acoplado al sistema de colocación. Abra la válvula hemostática rotatoria tanto como sea posible.
- 5. Vuelva a cargar el sistema de colocación en la parte proximal de la aguja guía, manteniendo esta colocada a través de la lesión en tratamiento.
- 6. Haga avanzar con cuidado el sistema de colocación hasta el interior del catéter guía y sobre la aguja guía hasta alcanzar la lesión en tratamiento. Si se va a utilizar un sistema de intercambio rápido (RX), asegúrese de mantener recto el hipotubo. Compruebe la estabilidad del catéter guía antes de hacer avanzar el sistema de endoprótesis hasta el interior de la arteria coronaria.

NOTA

Si detecta una resistencia inusual antes de que la endoprótesis salga del catéter guía, no fuerce su paso. La resistencia puede indicar un problema y el uso de una fuerza excesiva puede dañar la endoprótesis o desplazarla. Mantenga la aguja guía colocada a través de la lesión y retire el sistema de colocación y el catéter guía como una sola unidad.

- 7. Haga avanzar el sistema de colocación a lo largo de la aguja guía hasta la lesión en tratamiento, mediante visualización fluoroscópica directa. Utilice los marcadores radiopacos del globo para colocar la endoprótesis a través de la lesión.

Efectúe un angiograma para confirmar la posición de la endoprótesis. Si la posición de la endoprótesis no es la óptima, deberá volver a colocar con cuidado la endoprótesis o retirarla (véase el apartado 5.12 - *Precauciones, Retirada del sistema de endoprótesis*). Los marcadores del globo indican tanto los extremos de la endoprótesis como los codos del globo. No expanda la endoprótesis si no está correctamente colocada en la lesión en tratamiento.

NOTA

Si es necesario retirar el sistema de endoprótesis antes de desplegarlo, asegúrese de que el catéter guía esté colocado coaxialmente con respecto al sistema de colocación de la endoprótesis y retire cuidadosamente el sistema de colocación de la endoprótesis hasta el interior del catéter guía. Si nota una resistencia inusual en cualquier momento mientras retira la endoprótesis hacia el interior del catéter guía, el sistema de colocación de la endoprótesis y el catéter guía deben retirarse como una sola unidad. Esto se debe hacer mediante visualización directa con ayuda de la fluoroscopia.

- 8. Apriete la válvula hemostática rotatoria. Ahora la endoprótesis está lista para ser desplegada.

10.6 PROCEDIMIENTO DE DESPLIEGUE

- 1. Antes del despliegue, vuelva a confirmar la posición correcta de la endoprótesis con respecto a la lesión en tratamiento, mediante los marcadores radiopacos del globo.
- 2. Despliegue la endoprótesis lentamente aplicando presión al sistema de colocación en incrementos de 2 atm cada 5 segundos, hasta que la endoprótesis se haya expandido por completo. Expanda completamente la endoprótesis, inflándola hasta la presión nominal como mínimo. Como práctica aceptada, generalmente se aplica la presión de despliegue inicial necesaria para alcanzar una relación de diámetro interno de la endoprótesis de aproximadamente 1,1 veces el diámetro del vaso de referencia.
- 3. Para las lesiones más largas, ajuste el tamaño de la endoprótesis al diámetro de la parte más distal del vaso sanguíneo y expanda la endoprótesis hasta la presión nominal como mínimo. Mantenga la presión durante 30 segundos. Si es necesario, se puede volver a aplicar presión al sistema de colocación o aplicar una presión adicional para garantizar la total yuxtaposición de la endoprótesis a la pared arterial.
- 4. Mantenga la presión durante 30 segundos para que la endoprótesis se expanda por completo. Se debe emplear visualización fluoroscópica durante la expansión de la endoprótesis para valorar correctamente el diámetro de endoprótesis óptimo con respecto a los diámetros proximal y distal de la arteria coronaria nativa (diámetros del vaso de referencia). Para una expansión óptima de la endoprótesis y una correcta yuxtaposición, es necesario que la endoprótesis esté plenamente en contacto con la pared arterial.

NOTA

Consulte el apartado 10.7 - *Procedimiento de retirada* para obtener instrucciones sobre la retirada del sistema de colocación de la endoprótesis.

- 5. Si es necesario, se puede volver a aplicar presión al sistema de colocación o aplicar una presión adicional para garantizar la total yuxtaposición de la endoprótesis a la pared arterial.

NOTA

No exceda la presión nominal de estallido (RBP) que figura en la ficha técnica: 18 atm (1824 kPA).

- 6. Cubra completamente toda la lesión y el área tratada por el globo (incluidas las disecciones) con la endoprótesis EluNIR, permitiendo una cobertura adecuada de la endoprótesis del tejido sano proximal y distal a la lesión.
- 7. Desinfele el globo aplicando presión negativa en el dispositivo de inflado durante 30 segundos. Confirme que el globo está totalmente desinflado antes de intentar mover el sistema de colocación. Si nota una resistencia inusual durante la retirada del sistema de colocación de la endoprótesis, preste especial atención a la posición del catéter guía.

NOTA

Consulte el apartado 10.7 - *Procedimiento de retirada* para obtener instrucciones sobre la retirada del sistema de colocación de la endoprótesis.

- 8. Confirme la posición y el despliegue de la endoprótesis mediante técnicas de angiograma estándar. Para obtener un resultado óptimo, la endoprótesis debe cubrir por completo el segmento arterial estenótico. Se debe emplear visualización fluoroscópica durante la expansión de la endoprótesis para valorar correctamente el diámetro expandido óptimo de la endoprótesis con respecto a los diámetros proximal y distal de la arteria coronaria nativa. Para una expansión óptima de la endoprótesis, es necesario que la endoprótesis esté plenamente en contacto con la pared arterial. Se debe verificar el contacto de la endoprótesis con la pared arterial mediante angiograma rutinario o ecografía intravascular (IVUS).
- 9. Si el tamaño de la endoprótesis desplegada sigue siendo inadecuado en relación con el diámetro del vaso de referencia, se puede utilizar un globo más grande para ampliar más la endoprótesis. Si el aspecto del angiograma inicial no es el óptimo, puede expandir aún más la endoprótesis con un catéter de dilatación de globo no distensible, de perfil bajo y alta presión. Si esto es necesario, se debe volver a atravesar con cuidado el segmento de la endoprótesis con una aguja guía prolapsada para no alterar la geometría de la endoprótesis.

Se debe evitar que las endoprótesis desplegadas queden poco dilatadas.

PRECAUCIÓN

No dilate la endoprótesis más allá de los siguientes límites:

DIÁMETRO NOMINAL DE LA ENDOPRÓTESIS	LÍMITES DE DILATACIÓN
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 PROCEDIMIENTO DE RETIRADA

10.7.1 RETIRADA DEL CATÉTER DE COLOCACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS DESPLEGADA.

1. Desinfle el globo aplicando presión negativa en el dispositivo de inflado. Los globos más grandes y largos tardarán más tiempo (hasta 30 segundos) en desinflarse que los globos más cortos y pequeños. Confirme el desinflado del globo con ayuda de la fluoroscopia y espere 10 a 15 segundos más.
2. Coloque el dispositivo de inflado en presión «negativa» o «neutra».
3. Establezca la posición del catéter guía justo en el exterior del ostium coronario y fíjelo en el sitio. Mantenga la aguja guía colocada a través del segmento de la endoprótesis.
4. Retire suavemente el sistema de colocación de la endoprótesis aplicando una presión lenta y firme.
5. Compruebe que la válvula hemostática esté correctamente sellada.

Si nota resistencia durante la retirada del catéter de colocación de la endoprótesis, siga estos pasos para mejorar la envoltura del globo:

- Vuelva a inflar el globo hasta la presión nominal.
- Repita los pasos anteriores del 1 al 5.

10.7.2 RETIRADA DEL SISTEMA DE COLOCACIÓN DESPUÉS DE IMPLANTAR LA ENDOPRÓTESIS - CONFIRMACIÓN DE DESPLIEGUE DE LA ENDOPRÓTESIS.

1. Confirme la posición y el despliegue de la endoprótesis mediante técnicas de angiograma estándar. Para obtener un resultado óptimo, la endoprótesis debe cubrir por completo el segmento arterial estenótico. Se debe emplear visualización fluoroscópica durante la expansión de la endoprótesis para valorar correctamente el diámetro expandido óptimo de la endoprótesis con respecto a los diámetros proximal y distal de la arteria coronaria nativa. Para una expansión óptima de la endoprótesis, es necesario que la endoprótesis esté plenamente en contacto con la pared arterial. Se debe verificar el contacto de la endoprótesis con la pared arterial mediante angiograma rutinario o ecografía intravascular (IVUS).
2. Si se necesita más de una endoprótesis EluNIR para cubrir la lesión y el área tratada con el globo, se recomienda superponer adecuadamente las endoprótesis para evitar la posibilidad de reestenosis en el espacio de separación.
3. Para asegurarse de que no haya separación entre las endoprótesis, las marcas del globo del segundo endoprótesis EluNIR deben encontrarse dentro de la endoprótesis desplegada antes de la expansión.
4. Vuelva a confirmar la posición y los resultados del angiograma de la endoprótesis para valorar el área tratada con endoprótesis. Repita el inflado hasta conseguir que la endoprótesis se despliegue de forma óptima. Si es necesario dilatar posteriormente la endoprótesis, compruebe que el diámetro final del mismo coincida con el diámetro del vaso de referencia. **Asegúrese de que la pared de la endoprótesis esté en contacto con la pared arterial.**

10.8 DILATACIÓN DE LOS SEGMENTOS DE LA ENDOPRÓTESIS DESPUÉS DEL DESPLIEGUE

1. Se deben adoptar todas las medidas necesarias para que la endoprótesis no quede poco dilatada.
2. Si el tamaño de la endoprótesis desplegada sigue siendo inadecuado con respecto al diámetro del vaso de referencia, o no se consigue pleno contacto con la pared vascular, puede utilizarse un globo más grande para ampliar aún más la endoprótesis. Esto se logra mediante un catéter de globo no distensible, de perfil bajo y alta presión. Si esto es necesario, se debe volver a atravesar con cuidado el segmento de la endoprótesis con una aguja guía prolapsada para no desplazar la endoprótesis. El globo debe estar centrado dentro de la endoprótesis y no debe extenderse fuera de la región tratada con endoprótesis.

PRECAUCIÓN No dilate la endoprótesis más allá de los siguientes límites descritos en el apartado 10.6.9.

11 DECLARACIÓN SOBRE LAS PRECAUCIONES DE REUTILIZACIÓN

No utilice el dispositivo si la barrera estéril presenta daños.

Si está dañado, llame a su representante de Medinol.

Para un solo uso en un solo paciente.

No reutilice, reprocese, ni reesterilice este dispositivo.

Eliminación segura.

Después del uso, deseche el producto y el envase conforme a las políticas del hospital, administrativas o gubernamentales locales..

12 EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD DE LA GARANTÍA Y LIMITACIÓN DEL TRATAMIENTO

No se proporciona ninguna garantía explícita o implícita, incluida, sin límites, toda garantía de comercialización, idoneidad para un propósito particular, respecto a los productos de Medinol descritos en esta publicación. Medinol no será en ninguna circunstancia responsable de ningún daño directo, indirecto, accidental o consiguiente, aparte de lo expresamente indicado por la ley específica. Ninguna persona ostenta la autoridad de vincular Medinol con ninguna representación o garantía, a excepción de lo que se especifique en el presente documento.

Las descripciones o especificaciones que figuran en el material impreso de Medinol, incluida esta publicación, solo sirven para describir de manera general el producto en el momento de su fabricación y no constituyen ninguna garantía expresa.

Medinol no será responsable de ningún daño directo, indirecto, accidental o consiguiente, derivado de la reutilización del producto.

EluNIR es una marca comercial de Medinol Ltd.

Los productos de Medinol están cubiertos por una o varias patentes pendientes y concedidas de Europa y Estados Unidos.

ÍNDICE

51

SÍMBOLOS UTILIZADOS NAS ETIQUETAS

1 DESCRIÇÃO DO PRODUTO

- 1.1 DESCRIÇÃO DOS COMPONENTES DO DISPOSITIVO
- 1.2 DESCRIÇÃO DO COMPONENTE MEDICAMENTOSO

2 INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

3 CONTRAINDICAÇÕES

4 AVISOS

5 PRECAUÇÕES

- 5.1 PRECAUÇÕES GERAIS
- 5.2 REGIME ANTIPLAQUETÁRIO
- 5.3 UTILIZAÇÃO DE VÁRIOS STENTS
- 5.4 UTILIZAÇÃO EM CONJUNTO COM OUTROS PROCEDIMENTOS
- 5.5 BRAQUITERAPIA
- 5.6 UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS
- 5.7 CARACTERÍSTICAS DA LESÃO/VASO
- 5.8 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- 5.9 IMAGIOLOGIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA
- 5.10 MANUSEAMENTO DO STENT
- 5.11 APLICAÇÃO DO STENT
- 5.12 REMOÇÃO DO SISTEMA DE STENT

52

53

54

55

56

57

- 5.13 PROCEDIMENTO POSTERIOR

6 INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO

- 6.1 MECANISMO DE AÇÃO
- 6.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- 6.3 MUTAGÊNESE, CARCINOGENICIDADE E TOXICIDADE REPRODUTIVA

7 POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS / COMPLICAÇÕES

8 INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

- 8.1 ACONSELHAMENTO DO PACIENTE E INFORMAÇÕES DO PACIENTE
- 8.2 BENEFÍCIOS CLÍNICOS

9 APRESENTAÇÃO

10 MANUAL DO OPERADOR

- 10.1 INSPEÇÃO ANTES DE UTILIZAR
- 10.2 MATERIAIS NECESSÁRIOS
- 10.3 RELATÓRIO DE INCIDENTES
- 10.4 PREPARAÇÃO
- 10.5 PROCEDIMENTO DE INTRODUÇÃO
- 10.6 PROCEDIMENTO DE APLICAÇÃO
- 10.7 PROCEDIMENTO DE REMOÇÃO
- 10.8 DILATAÇÃO PÓS-APLICAÇÃO DE SEGMENTOS COM STENT

11 DECLARAÇÃO DE PRECAUÇÃO DE REUTILIZAÇÃO

12 EXCLUSÃO DE GARANTIA E LIMITAÇÃO DE RESPONSABILIDADES

SÍMBOLOS UTILIZADOS NAS ETIQUETAS

	Fabricante		ID de cateter guia mín.
	Data de fabrico		Diâmetro
	Representante autorizado na Comunidade Europeia		Pressão do balão
	Consultar as Instruções de Utilização		Pressão nominal
	Não utilizar se a embalagem estiver danificada		Pressão de rotura aferida
	Manter seco		Não exceder a pressão de rotura aferida
	Manter afastado da luz solar		Número de catálogo
	Esterilizado por óxido de etileno		Número de lote
	Não reutilizar		Aparelho médico
	Prazo de validade		Identificador de dispositivo único
	RM condicional		25 °C (77 °F); são permitidas variações temporárias até 40 °C (104 °F)
	Não reesterilizar		Sistema de barreira estéril única com duas embalagens protetoras externas
	Contém uma substância medicinal		Sistema de barreira estéril única com embalagem protetora externa
	Não foi feito com látex de borracha natural		Sistema de barreira estéril única
	Apirogénico		

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Sistema de stent coronário com eluição EluNIR™ Ridaforolimus

O sistema de stent coronário com eluição de Ridaforolimus EluNIR (EluNIR) é fornecido esterilizado e destina-se apenas a uma única utilização.

1 DESCRIÇÃO DO PRODUTO

O sistema de stent coronário com eluição de Ridaforolimus (EluNIR™) é um dispositivo/combinção de medicamentos de uma única utilização composto pelos seguintes componentes de dispositivo: o stent coronário e o respetivo sistema introdutor e um componente medicamentoso (uma fórmula de ridaforolimus numa malha polimérica). As características do sistema de stent EluNIR estão descritas na Tabela 1.

TABELA 1: DESCRIÇÃO DO PRODUTO - SISTEMA DE STENT CORONÁRIO COM ELUIÇÃO DE RIDAFOROLIMUS EluNIR

COMPRIMENTOS DE STENT DISPONÍVEIS (mm)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
DIÂMETROS DE STENT DISPONÍVEIS (mm)	2,25*, 2,5*, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0	
MATERIAL DO STENT	Cobalto-crómio [CoCr] L-605 de nível clínico, recozido, ASTM F90	
COMPONENTE MEDICAMENTOSO	Revestimento de polímeros com ridaforolimus numa fórmula aplicada à totalidade da superfície do stent com uma dose de cerca de 1,1 µg/mm²	
COMPRIMENTO OPERACIONAL DO SISTEMA INTRODUTOR	140 cm	
DESIGN DO SISTEMA INTRODUTOR	Porta de acesso único ao lúmen de insuflação; entalhe de saída do fio guia (Porta RX) localizada a 30 cm da ponta distal; concebido para fios guia < 0,014" (0,36 mm)	
SISTEMA INTRODUTOR DO STENT	Báloon expansível com dois marcadores radiopacos para indicar o posicionamento do báloon e stent expandido	
PRESSÃO DE INSUFLAÇÃO DO BALÃO	Pressão nominal: Para diâmetro de 2,25 mm: 8 atm (811 kPa) Para diâmetros de 2,5 mm a 4,0 mm: 10 atm (1013 kPa) Pressão de rutura aferida (RBP) para todos os diâmetros: 18 atm (1824 kPa)	
DIÂMETRO INTERNO MÍNIMO DO CATETER GUIA	≥5F (0,056" / 1,42 mm)	
DIÂMETRO EXTERIOR DO EIXO DO CATETER	Proximal	2,1 F (0,69 mm)
	Distal	2,7 F (0,90 mm) para produtos com comprimento de 8 mm - 28 mm
		2,9 F (0,97 mm) para produtos com comprimento de 33 mm - 44 mm

* Os stents de diâmetros de 2,25 mm e 2,5 mm para o sistema de stents EluNIR™ estão disponíveis em comprimentos de até 33 mm.

1.1 DESCRIÇÃO DOS COMPONENTES DO DISPOSITIVO

O dispositivo do sistema de stent EluNIR™ é composto por um stent coronário em eluição de ridaforolimus pré-montado num sistema introdutor RX. Os stents são feitos numa liga à base de cobalto e são revestidos com um medicamento/revestimento de polímero, que é composto por um polímero Poli metacrilato de n-butilo (PBMA), um polímero CarboSil® 20 55D e o princípio ativo farmacêutico (API) ridaforolimus. Os stents EluNIR têm uma densidade medicamentosa de 1,1 µg/mm². O sistema introdutor EluNIR™ permite introduzir o stent através da vasculatura coronária e, quando colocado na localização pretendida, expandir o stent por insuflação do báloon. O cateter tem um revestimento hidrofílico na superfície exterior do eixo distal.

1.2 DESCRIÇÃO DO COMPONENTE MEDICAMENTOSO

O revestimento do stent EluNIR™ é composto por uma malha polimérica [Poli metacrilato de n-butilo (PBMA) e CarboSil® 20 55D, [componentes inativos]] e o princípio ativo farmacêutico (API) ridaforolimus.

2 INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O sistema de stent coronário com eluição de Ridaforolimus EluNIR está indicado para melhorar o diâmetro luminal coronário em pacientes com doença cardíaca sintomática devido a lesões de novo com comprimento <42 mm em artérias coronárias nativas com diâmetros de referência de 2,25 mm a 4,25 mm.

3 CONTRAINDICAÇÕES

A introdução de stents na artéria coronária está geralmente contraindicada nos seguintes tipos de paciente:

- pacientes que não possam receber terapêutica antiplaquetária e/ou anticoagulantes
- pacientes que possam ter uma lesão que impeça a insuflação completa de um báloon de angioplastia ou a colocação correta do stent ou sistema introdutor.
- pacientes com hipersensibilidade ou alergias à aspirina, heparina, clopidogrel, ticlopidina, a medicamentos como o ridaforolimus ou medicamentos semelhantes, ou a qualquer outro análogo ou derivado, polímeros, cobalto, crómio, níquel, molibdénio ou meio de contraste.

4 AVISOS

- Certifique-se de que a embalagem interior não foi aberta, nem está danificada, pois pode indicar que a barreira de esterilização foi violada.
- A utilização deste dispositivo acarreta os riscos associados a trombozes, complicações vasculares e/ou eventos de hemorragia.
- Este produto não deve ser utilizado em pacientes que, provavelmente, não cumpram a terapêutica antiplaquetária recomendada.

5 PRECAUÇÕES

5.1 PRECAUÇÕES GERAIS

- A implantação do stent só deve ser realizada por médicos com formação apropriada.
- A restenose subsequente pode requerer a repetição da dilatação do segmento arterial que contém o stent. Os resultados a longo prazo da repetição da dilatação do stent não estão atualmente bem caracterizados.
- Os riscos e os benefícios devem ser considerados em pacientes com reação grave ao agente de contraste.
- Os pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes do produto (substrato do stent, polímeros), substância do medicamento) podem sofrer uma reação alérgica a este implante.
- Não exponha, nem limpe o produto com solventes orgânicos, tais como o álcool.
- Deverá ter cuidado ao controlar a ponta do cateter guia durante a introdução e aplicação do stent e durante a remoção do báloon. Antes de retirar o sistema introdutor do stent, confirme visualmente a completa desinsuflação do báloon por fluoroscopia para evitar o movimento do cateter guia para o vaso e a subsequente lesão arterial.
- A trombose do stent é um evento de baixa frequência que está frequentemente associado a enfarte do miocárdio ou morte.
- Quando são utilizados DES (stents de eluição de medicamentos) fora das Indicações de utilização especificadas, os resultados do paciente podem ser diferentes dos resultados observados nos ensaios clínicos do EluNIR.
- Em comparação com a utilização de acordo com as Indicações de utilização especificadas, a utilização de DES em pacientes e lesões fora das indicações identificadas, incluindo anatomia mais tortuosa, podem ter um risco aumentado de eventos adversos, incluindo a trombose do stent, embolização de stent, enfarte do miocárdio ou morte.

5.2 REGIME ANTIPLAQUETÁRIO

A terapia antiplaquetária dupla (DAPT), utilizando um tratamento combinado de aspirina com um inibidor de plaquetas P2Y12 após intervenção coronária percutânea (ICP), mostrou reduzir o risco de trombose do stent e eventos cardíacos isquémicos, mas aumenta o risco de complicações hemorrágicas.

Um inibidor de P2Y12 listo é, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelol) deve ser prescrito após o procedimento para reduzir o risco de trombose. A aspirina deve ser administrada concomitantemente com o inibidor de P2Y12 e, em seguida, continuada indefinidamente para reduzir ainda mais o risco de trombose.

A duração ideal do DAPT (especificamente um inibidor de plaquetas P2Y12, além da aspirina) após a implantação do DES é desconhecida, e a trombose do DES pode ainda ocorrer apesar da terapia contínua. É muito importante que o paciente esteja em conformidade com as recomendações antiplaquetárias pós-procedimento.

É fortemente aconselhável que o médico considere as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia para terapia antiplaquetária, bem como as recomendações de IPC da AHA/ACC/SCAI para antes e após o procedimento para reduzir o risco de trombose.

Em pacientes selecionados com maior risco de hemorragia, pode ser razoável interromper ou descontinuar a terapia com inibidores de P2Y12 após 3 meses.

As decisões sobre a duração do DAPT são tomadas de forma individual e devem integrar uma análise clínica, uma avaliação da relação benefício/risco e bem-estar do paciente.

A descontinuação prematura ou a interrupção da medicação antiplaquetária prescrita podem resultar em maior risco de trombose do stent, EM ou morte.

5.3 UTILIZAÇÃO DE VÁRIOS STENTS

A exposição de um paciente ao medicamento e polímeros é proporcional ao número e comprimento total dos stents implantados. Nos ensaios clínicos principais EluNIR, o comprimento total da introdução de stents por indivíduo estava limitada a 100 mm.

5.4 UTILIZAÇÃO EM CONJUNTO COM OUTROS PROCEDIMENTOS

A segurança e eficácia da utilização de dispositivos de aterectomia mecânica (cateteres de aterectomia direcional, cateteres de aterectomia rotacional) ou cateteres de angioplastia a laser em conjunto com a implantação de stents EluNIR não foram estabelecidas.

5.5 BRAQUITERAPIA

A segurança e eficácia do stent EluNIR não foram avaliadas em pacientes com anterior lesão-alvo ou braquiterapia relacionada com restenose no stent.

5.6 UTILIZAÇÃO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

5.6.1 GRAVIDEZ

O stent EluNIR não foi testado em mulheres grávidas ou em homens que estejam a tentar ser pais. Os efeitos no feto em desenvolvimento não foram estudados. Deve ser iniciada contraceção eficaz antes de implantar um stent EluNIR e deve ser continuada durante um ano após a implantação. Embora não haja contraindicação, os riscos e efeitos reprodutivos são desconhecidos neste momento.

5.6.2 LACTAÇÃO

Deverá ser tomada uma decisão no sentido de descontinuar a amamentação antes da implantação do stent, considerando a importância do stent para a mãe.

5.6.3 UTILIZAÇÃO PEDIÁTRICA

A segurança e eficácia do stent EluNIR em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Não é recomendado utilizar o Sistema de stent coronário com eluição de ridaforolimus EluNIR em população pediátrica.

5.6.4 UTILIZAÇÃO GERIÁTRICA

A segurança e eficácia de stent EluNIR em estudos clínicos estabeleceram que o stent pode ser utilizado em indivíduos geriátricos sem limite máximo de idade.

5.7 CARACTERÍSTICAS DA LESÃO/VASO

A segurança e eficácia do stent EluNIR não foram estabelecidas para populações com as seguintes situações clínicas:

- Trombos oclusivos e/ou um trombo que necessite de trombectomia num vaso-alvo
- Diâmetros de vaso da artéria coronária de referência < 2,25 mm ou > 4,25 mm
- Lesões não protegidas no lado esquerdo principal ≥30% ou intervenção planeada não protegida no lado esquerdo principal
- Lesões ostiais LAD ou LCX (colocação de stents em qualquer segmento doente a 5 mm da artéria coronária principal esquerda não protegida)
- Colocação planeada de stents em lesões em mais de duas (2) artérias coronárias principais (p. ex., duas das LAD, LCX, RCA) e respectivas ramificações (o Ramus Intermedius é definido como uma ramificação da LCX)
- Colocação planeada de stents em mais de duas lesões por vaso (duas lesões separadas por menos de 10 mm e que podem ser cobertas por um único stent são consideradas como uma lesão)
- Lesões de bifurcação com implantação de stent duplo planeada
- Enfarte miocárdico agudo recente (STEMI)
- Colocação de stents em lesões devido a restenose de DES

5.8 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Consulte a secção 6.2 - *Informações sobre o medicamento, Interações medicamentosas*.

Vários medicamentos são conhecidos por afetar o metabolismo do ridaforolimus e também podem ocorrer outras interações medicamentosas. O ridaforolimus é conhecido por ser um substrato do citocromo P4503A4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P (PgP). A absorção do ridaforolimus e subsequente eliminação podem ser influenciadas por medicamentos que afetem estes processos. Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com o stent EluNIR (consulte a secção 6.2 - *Informações sobre o medicamento, Interações medicamentosas*) devido à exposição sistêmica limitada ao ridaforolimus eluído do stent EluNIR. Assim, deverá ser devidamente considerado o potencial das interações medicamentosas sistêmicas e locais na parede do vaso quando decidir colocar o stent EluNIR num paciente que esteja a tomar um medicamento com interação conhecida ao ridaforolimus ou ao decidir iniciar uma terapia com um medicamento desse tipo num paciente que tenha recebido recentemente um stent EluNIR.

5.9 IMAGIOLOGIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM) INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA

Testes não clínicos demonstraram que o stent EluNIR é RM condicional para stents únicos e sobrepostos até 120 mm. Um paciente com um implante deste tipo pode fazer um exame num sistema de RM que cumpra as seguintes condições:

- Campo magnético estático de 1,5 Tesla e 3 Tesla, apenas
- Campo magnético com um gradiente espacial máximo de 3000 gauss/cm [30 T/m] ou menos
- Sistema de RM máximo reportado, taxa de absorção específica média de corpo inteiro (SAR) de 2 W/kg no Modo de operação normal

Com as condições de exame definidas, espera-se que o stent EluNIR produza um aumento máximo de temperatura de 3 °C após 15 minutos de exame contínuo (p. ex., por sequências de impulsos).

Em testes não clínicos, o artefacto de imagem causado pelo stent EluNIR expande-se cerca de 8 mm deste stent EluNIR quando captado com uma sequência de impulsos gradiente-eco e um sistema de RM de 3 Tesla. O artefacto oculta o lúmen do dispositivo.

5.10 MANUSEAMENTO DO STENT

- **Cada stent destina-se apenas a uma única utilização.** Não reesterilize nem reutilize este dispositivo. Anote a data do "Prazo de validade" (expiração) na etiqueta do produto.
- **A bolsa de alumínio não é uma barreira de esterilização.** O saco de cabeçalho interior dentro da bolsa de alumínio é a barreira de esterilização. **Apenas o conteúdo da bolsa de esterilização interior deve ser considerado esterilizado. A superfície exterior da bolsa de esterilização interna NÃO está esterilizada.**
- **Não remova o stent do sistema introdutor.** A remoção pode danificar o stent e/ou provocar a embolização do stent. Estes componentes destinam-se a funcionar em conjunto como um sistema.
- O sistema introdutor não deve ser utilizado em conjunto com outros stents.
- Tenha especial cuidado para não manusear ou desestabilizar o stent no balão, especialmente ao remover o sistema introdutor da embalagem, ao colocar sobre o fio guia e ao fazer avançar através da válvula hemostática

de rotação e conexão do cateter guia. A manipulação, p. ex., do stent montado com os dedos, pode alargar o stent do balão do sistema introdutor e causar a deslocação.

- Ao colocar o cateter no fio guia, forneça o apoio adequado aos segmentos do eixo.
- **Não manipule, não toque, nem manuseie o stent com os dedos,** pois pode causar danos no revestimento, contaminação ou a deslocação do stent do balão de introdução.
- Utilize apenas o meio de insuflação de balão adequado (consulte a secção 10.4.3 - *Manual do utilizador, Preparação do sistema introdutor*). Não utilize ar nem outro meio gasoso para insuflar o balão, pois pode causar uma expansão irregular e dificuldades na aplicação do stent.

5.11 APLICAÇÃO DO STENT

5.11.1 PREPARAÇÃO DO STENT

- **Não prepare nem insufe previamente o sistema introdutor antes de aplicar o stent de outra forma que não a indicada nas instruções.** Utilize a técnica de purga do balão descrita na secção 10.4.3 - *Manual do utilizador, Preparação do sistema introdutor*.
- **Enquanto introduzir o sistema introdutor no vaso, não induza pressão negativa no sistema introdutor.** Isso poderá deslocar o stent em relação ao balão.
- Utilize cateteres guia com tamanhos de lúmen adequados para acomodar a introdução do sistema introdutor do stent (consulte a secção 1.0 - *Descrição do produto*).

5.11.2 IMPLANTAÇÃO DE STENT

- A decisão de pré-dilatar a lesão com um balão de tamanho adequado deve ser cuidadosamente baseada nas características do paciente e da lesão. Os ensaios clínicos principais EluNIR demonstraram que, numa configuração real, é segura a colocação de stents EluNIR em pacientes com uma única lesão e sem um procedimento preparado.
- Não expanda o stent se não estiver devidamente posicionado no vaso (consulte a secção 5.12 - *Precauções, Remoção do sistema de stent*).
- Implantar um stent pode levar a uma dissecação do vaso distal e/ou proximal à porção com stent e pode causar o fechamento vascular agudo do vaso, requerendo intervenção adicional (enxerto de bypass de artéria coronária (CABG)), dilatação adicional, colocação de stents adicionais, entre outros).
- Ao tratar múltiplas lesões, considere colocar um stent na lesão distal primeiro e, em seguida, na lesão proximal. A colocação de stents por esta ordem evita a necessidade de atravessar o stent proximal ao colocar o stent distal e reduz as hipóteses de deslocar o stent proximal.
- A expansão adicional de um stent colocado pode causar uma dissecação limitadora do fluxo. Isto pode ser tratado com a implantação de outro stent. Quando são implantados múltiplos stents, as extremidades devem sobrepor-se ligeiramente.
- A colocação de stents pode comprometer a permeabilidade dos ramos laterais.
- **Não exceda a pressão de rotura aferida (RBP) conforme indicado na etiqueta do produto.** As pressões do balão devem ser monitorizadas durante a insuflação. Aplicar pressões superiores às especificadas na etiqueta do produto pode resultar num balão perfurado com possível dano arterial e dissecação. O diâmetro interno do stent deve aproximar-se 1,1 vezes ao diâmetro de referência do vaso.
- Um stent não expandido só pode ser retraído para o cateter guia uma vez. Um stent não expandido não deve voltar a ser introduzido na artéria depois de ser puxado para o cateter guia. O movimento subsequente para dentro e para fora da extremidade distal do cateter guia não deve ser realizado, porque o stent pode ficar danificado ao retrain o stent não aplicado para o cateter guia.
- Se sentir **resistência em qualquer altura** durante o acesso à lesão ou remoção da pré-implantação do stent, o sistema deverá ser removido de acordo com as instruções da secção 5.12 - *Precauções, Remoção do sistema de stent*.
- Os métodos de remoção do stent (p. ex., utilizar fios adicionais, laços e/ou pinças) pode resultar em trauma adicional na vasculatura coronária e/ou no local de acesso vascular. As complicações podem incluir hemorragia, hematoma, pseudoaneurisma ou perfuração de vasos.
- Embora o balão do sistema introdutor do stent seja suficientemente resistente para expandir o stent sem romper, um rasgo no balão circunferencial distal ao stent e antes da completa expansão do stent, pode fazer com que o balão fique preso ao stent, requerendo remoção cirúrgica. Em caso de rutura do balão, este deverá ser retirado e, se necessário, um novo cateter de dilatação substituído sobre o fio guia para concluir a expansão do stent.
- Certifique-se de que a área com stent cobre a lesão na totalidade / local de dissecação e que não existem lacunas entre os stents.
- Não torça o cateter mais do que uma (1) volta completa.
- Se reintroduzir o cateter, irrigue lúmen do fio guia antes de reintroduzir.

5.12 REMOÇÃO DO SISTEMA DE STENT

5.12.1 REMOÇÃO DO SISTEMA INTRODUTOR DO STENT ANTES DA APLICAÇÃO DO STENT

Se for necessário remover um sistema de stent antes da aplicação do stent, certifique-se de que o cateter guia está coaxialmente posicionado em relação ao sistema introdutor do stent e retire cuidadosamente o sistema introdutor do stent para o cateter guia. Se sentir resistência incomum em qualquer altura durante a remoção do stent para o cateter guia, o sistema introdutor do stent e o cateter guia devem ser removidos como uma única unidade. Isto deve ser realizado sob visualização direta com fluoroscopia.

5.12.2 REMOÇÃO DO SISTEMA INTRODUTOR DO STENT COLOCADO

1. Desinsufle o balão puxando negativamente o dispositivo de insuflação. Os balões maiores e mais compridos demoram mais tempo (até 30 segundos) para desinsuflar do que os balões mais pequenos e mais curtos. Confirme a desinsuflação do balão sob fluoroscopia e aguarde mais 10 - 15 segundos.
2. Posicione o dispositivo de insuflação para pressão “negativa” ou “neutra”.
3. Estabilize o cateter guia imediatamente à saída do óstio coronário e fixe no lugar. Mantenha a colocação do fio guia ao longo do segmento do stent.
4. Remova cuidadosamente o sistema introdutor do stent, com uma pressão lenta e firme.
5. Confirme o fecho adequado da válvula hemostática.

Se durante a remoção do sistema introdutor sentir resistência, execute os passos seguintes para melhorar a recolha do balão:

- Insufle o balão novamente até à pressão nominal.
- Repita os passos 1 a 5 acima.

Se não seguir estes passos e/ou se aplicar força excessiva no sistema introdutor poderá resultar na perda ou em danos no stent e/ou nos componentes do sistema introdutor.

Se for necessário manter a posição do fio guia para acesso subsequente à artéria / lesão, deixe o fio guia colocado e remova todos os outros componentes do sistema.

Os métodos de remoção do stent (p. ex., fios adicionais, laços e/ou pinças) pode resultar em trauma adicional na vasculatura coronária e/ou no local de acesso vascular. As complicações podem incluir, entre outras, hemorragia, hematoma, pseudoaneurisma ou perfuração de vasos.

5.13 PROCEDIMENTO POSTERIOR

- Ao atravessar um stent recentemente colocado com um cateter intravascular de ultrassons (IVUS), um fio guia coronário, um cateter de tomografia de coerência ótica (OCT), um sistema introdutor ou cateter com balão, tenha cuidado para evitar desestabilizar a colocação do stent, aposição e geometria.
- Pós dilatação: Devem ser envidados todos os esforços para garantir que o stent não está pouco insuflado. Se o stent colocado não estiver totalmente aposto na parede do vaso, o stent pode ser expandido adicionalmente com um balão de um diâmetro maior que seja ligeiramente mais curto (cerca de 2 mm) do que o stent. A pós dilatação pode ser realizada utilizando um cateter com balão de baixo perfil, alta pressão, não conforme. O balão não deve expandir para fora da região com stent. Não utilize o balão introdutor do stent para pós dilatação.
- A terapêutica antiplaquetária deve ser administrada após o procedimento (consulte a secção 5.2 - *Precauções, Regime antiplaquetário*). Os pacientes que necessitem de uma descontinuação antecipada da terapêutica antiplaquetária (p. ex., hemorragia secundária a ativa) devem ser monitorizados cuidadosamente devido ao risco de eventos cardíacos. Segundo o critério do médico de tratamento do paciente, a terapêutica antiplaquetária deverá ser recomendada assim que possível.
- Se o paciente precisar de imagiologia, consulte a secção 5.9 - *Precauções, Imagiologia por ressonância magnética (RM)*.

6 INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO

6.1 MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo através do qual o stent EluNIR inibe o crescimento de neointima, conforme revelado em estudos pré-clínicos e clínicos não foi estabelecido. Ao nível celular, o ridaforolimus inibe a proliferação de células estimuladas pelo fator de crescimento. Ao nível molecular, o ridaforolimus forma um complexo com a proteína citoplásmica FKBP-12 (proteína de ligação FK 506). Este complexo é ligado e interfere com a proteína associada à rapamicina FKBP-12 (FRAP), também conhecida por alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), levando à inibição do metabolismo celular, crescimento e proliferação por deter o ciclo celular na fase G1 tardia.

6.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ridaforolimus é extensivamente metabolizado pelo citocroma P4503A4 (CYP3A4) no fígado e é um substrato da glicoproteína-P (PgP) responsável pelo transporte. Assim, a absorção e subsequente eliminação do ridaforolimus podem ser influenciadas por medicamentos que também afetam os processos da CYP3A4 e da PgP. Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com o stent EluNIR devido à exposição sistêmica limitada do ridaforolimus eluído do EluNIR. No entanto, deverá ser devidamente considerado o potencial das interações medicamentosas sistêmicas e locais na parede do vaso quando decidir colocar o stent EluNIR num indivíduo que esteja a tomar um medicamento com interação conhecida ao ridaforolimus.

O ridaforolimus, quando prescrito como medicamento oral, pode interagir com os inibidores da CYP3A4/PgP e/ou indutores da CYP3A4/PgP. Os medicamentos que são fortes inibidores da CYP3A4 ou PgP podem reduzir o metabolismo do ridaforolimus in vivo. Assim, a coadministração de inibidores fortes da CYP3A4 ou PgP pode aumentar as concentrações de ridaforolimus no sangue. Os medicamentos que são fortes indutores da CYP3A4 ou PgP podem aumentar o metabolismo do ridaforolimus in vivo, resultando em concentrações mais baixas de ridaforolimus no sangue.

6.3 MUTAGÉNESE, CARCINOGENICIDADE E TOXICIDADE REPRODUTIVA

6.3.1 MUTAGÉNESE

O potencial mutagénico do stent EluNIR foi avaliado em três ensaios em separado, em bactérias e células de mamíferos. O potencial de inverter mutações em cadeias de *S. typhimurium* e *E. coli* foi avaliado in vitro no ensaio Ames padrão. As células L5178Y/Tk+/- do linfoma de rato também foram utilizadas para avaliar, in vitro, o potencial de indução de mutações adicionais na timidina quinase (Tk) do locus. Por último, os potenciais efeitos clastogénicos do stent EluNIR foram determinados in vivo, utilizando o teste de micronúcleo de ratinhos. Não foram observadas evidências de potencial mutagénico nestes estudos.

6.3.2 CARCINOGENICIDADE

Os testes formais de carcinogenicidade não foram realizados com o stent EluNIR. O potencial carcinogénico do stent EluNIR é mínimo com base no período limitado de libertação de ridaforolimus, nos tipos e quantidades de materiais presentes e nos resultados favoráveis dos testes de mutagénese.

6.3.3 TOXICIDADE REPRODUTIVA

Os testes formais de toxicidade reprodutiva não foram realizados com o stent EluNIR. O potencial reprodutivo do stent EluNIR é mínimo com base no período limitado de libertação de ridaforolimus, nos tipos e quantidades de materiais presentes.

7 POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS / COMPLICAÇÕES

Segue-se uma lista dos potenciais efeitos adversos (p. ex., complicações) associados à utilização do Sistema de stent coronário com eluição de Ridaforolimus EluNIR.

Os eventos adversos (por ordem alfabética) que podem estar associados a procedimentos coronários percutâneos e de tratamento, em que stents coronários são utilizados em artérias coronárias nativas incluem, entre outros:

- Aneurisma
- Angina de peito
- Ansiedade
- Arritmias cardíacas
- Choque cardiogénico
- Colocação incorreta / migração / embolização do stent
- Complicações da artéria coronária**
- Complicações no local de acesso*
- Compressão do stent
- Derrame pericárdico
- Embolia distal
- Endocardite
- Endotelialização tardia
- Enfarte miocárdico agudo
- Fibrilhação ventricular
- Febre ou reações pirogénicas
- Hipertensão
- Hipotensão
- Hemorragias que podem requerer transfusões ou reparação cirúrgica
- Infeções
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência pulmonar
- Insuficiência renal
- Isquémia do miocárdio
- Morte
- Não introdução do stent no local pretendido
- Náuseas e vômitos
- Necessidade de CABG urgente ou não urgente
- Palpitações
- Perfuração do coração ou dos grandes vasos
- Reação alérgica ou hipersensibilidade aos componentes do stent ou ao meio de contraste
- Reação vasovagal
- Sobrecarga de volume
- Tamponamento cardíaco

- Trombose / acidente vascular cerebral (AVC) / ataque isquémico transitório (AIT)
- Trombose do stent

* Inclui fistula arteriovenosa, hematoma, infecção, lesão nervosa, dor, isquemia periférica, flebite, pseudoaneurisma

** Inclui fecho abrupto, dissecação, embolia, lesão, perfuração, rutura/deslocação da placa, restenose, rutura, espasmo, trombose, oclusão total

A exposição do paciente ao ridaforolimus está diretamente relacionada com o comprimento total do stent implantado. Os efeitos secundários/complicações reais que podem estar associados à utilização do ridaforolimus na configuração de stents de eluição de medicamentos (DES) não são totalmente conhecidos. Os eventos adversos que foram associados à injeção intravenosa de ridaforolimus em humanos incluem, entre outros, os seguintes. Estes eventos baseiam-se na experiência com o medicamento em estudos de fase I/II com base em oncologia, realizados pela Merck Sharp & Dohme Corp. e pela Ariad Pharmaceuticals Inc. A exposição sistémica nos estudos representativos da fase I foi demonstrada em concentrações 150 vezes superiores ao previsto com o stent EluNIR.

Potenciais eventos adversos (AEs) e eventos adversos relacionados com o medicamento (ADEs) para exposição sistémica ao ridaforolimus:

- Afeção ungueal
- Alopecia
- Anemia
- Anorexia
- Aumento do aspartato aminotransferase
- Creatinafosfoquinase no sangue
- Dermate acneiforme
- Desidratação
- Diarreia
- Disgeusia
- Erupção
- Estomatite
- Fadiga
- Fosfatase alcalina no sangue aumentada
- Hipercolesterolemia
- Hiperglicemia
- Hipertrigliceridemia
- Hipocalemia
- Hipofosfatemia
- Inflamação mucosal
- Insuficiência renal aguda
- Leucopenia
- Náuseas
- Neutropenia febril
- Obstipação
- Paraestesia
- Perda de peso
- Pirexia
- Pneumonia
- Pneumonia
- Prurido
- Trombocitopenia
- Vômitos

Poderão ocorrer outros eventos adversos potenciais que não tenham sido previstos nesta altura.

8 INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Os riscos e benefícios devem ser considerados para cada paciente antes da utilização do Sistema de stent EluNIR. Os fatores de seleção de pacientes a avaliar devem incluir uma análise relativamente ao risco de terapêutica antiplaquetária a longo prazo. A colocação de stents é geralmente evitada nos pacientes com risco elevado de hemorragia (p. ex., pacientes com gastrite recentemente ativa ou úlcera péptica) nos quais a terapêutica anticoagulante estaria contraindicada.

Os medicamentos antiplaquetários devem ser utilizados em conjunto com o stent EluNIR. Consulte também a secção 5.2 - *Precauções, Regime antiplaquetário*, a secção 5.6 - *Precauções, Utilização em populações especiais* e a secção 5.7 - *Precauções, características da lesão/vaso*.

Devem ser avaliadas condições pré-mórbidas que aumentam o risco de resultados fracos iniciais ou os riscos de referência de emergência para cirurgia de bypass (diabetes mellitus, insuficiência renal e obesidade grave).

8.1 ACONSELHAMENTO DO PACIENTE E INFORMAÇÕES DO PACIENTE

Os médicos devem considerar o seguinte ao aconselhar os pacientes sobre este produto:

- Falar sobre os riscos associados à colocação do stent
- Falar sobre os riscos associados ao stent de eluição de ridaforolimus
- Falar sobre os riscos de descontinuação antecipada da terapêutica antiplaquetária
- Falar sobre os riscos de trombose posterior do stent com DES utilizado em subgrupos de pacientes de risco mais elevado
- Falar sobre as questões de risco / benefício deste paciente em particular
- Falar sobre o estilo de vida atual imediatamente após o procedimento e a longo prazo

8.2 BENEFÍCIOS CLÍNICOS

O sistema de stent The EluNIR™ demonstrou excelentes resultados clínicos através de baixa trombose do stent e baixas taxas de falha de lesão-alvo (TLF), e tendo demonstrado ser não inferior a outro dispositivo no mercado, o Medtronic Resolute, a 12 meses numa ampla população, sem sinais de preocupação em relação à segurança identificados nos dados clínicos disponíveis.

9 APRESENTAÇÃO

Esterilizado - Este dispositivo é esterilizado por óxido de etileno e é apirrogénico. Destina-se apenas a uma única utilização. Não reesterilizar. Não utilizar se a embalagem tiver sido aberta ou estiver danificada. Utilizar antes da data de expiração ("Prazo de validade").

Conteúdo - Um (1) sistema de stent coronário com eluição de Ridaforolimus EluNIR; uma (1) ferramenta de irrigação (fixa no aro coronário com o encaixe luer); um (1) cartão de implante de stent

Armazenamento - Guardar em local seco, escuro e fresco. Não remover da embalagem até estar pronto para utilizar. Armazenar a 25 °C, com variações temporárias permitidas até 40 °C.

10 MANUAL DO OPERADOR

10.1 INSPEÇÃO ANTES DE UTILIZAR

Inspecione cuidadosamente a embalagem esterilizada antes de abrir e verifique a existência de danos na barreira de esterilização (bolsa de esterilização). **Não utilizar se a integridade da embalagem esterilizada estiver comprometida.**

- Não utilizar após o "Prazo de validade".
- Rasgue a bolsa de alumínio e remova a bolsa interior.

NOTA

A superfície exterior da bolsa de esterilização interna NÃO está esterilizada. Abra a bolsa de esterilização interna e coloque o produto no campo esterilizado utilizando uma técnica asséptica.

- Antes de utilizar o sistema de stent de eluição EluNIR, remova cuidadosamente o sistema da embalagem e verifique se o dispositivo está dobrado, torcido ou de outra forma danificado. Verifique se o stent não expande para além dos marcadores radiopacos do balão. Não utilizar se forem visíveis defeitos. No entanto, **não manipule, não toque, nem manuseie o stent com os dedos**, pois pode causar danos no revestimento, contaminação ou a deslocação do stent do balão de introdução.

NOTA

Em qualquer altura durante a utilização do sistema de stent EluNIR RX, se o eixo proximal em aço inoxidável estiver dobrado ou torcido, não continue a utilizar o cateter.

10.2 MATERIAIS NECESSÁRIOS

Segue-se uma lista dos materiais necessários para o procedimento:

- Cateteres guia adequados. Consulte a Tabela 1 - *Descrição do produto - Sistema de stent coronário* com eluição de ridaforolimus EluNIR.
- 2 - 3 seringas (10 - 20 ml)
- 1000 u/500 ml de soro fisiológico normal esterilizado e heparinizado (HepNS)
- Fio guia de 0,014" (0,36 mm) x 175 cm (comprimento mínimo)
- Válvula hemostática rotativa
- Contraste diluído 1:1 com soro fisiológico normal heparinizado
- Dispositivo de enchimento
- Cateter de dilatação pré-colocação
- Torneira tridirecional
- Dispositivo de torque
- Introduzidor do fio guia
- Banha arterial apropriada
- Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários adequados

10.3 RELATÓRIO DE INCIDENTES

Em caso de ocorrência de um incidente grave relacionado com o EluNIR™, contacte a Medinol através de complainthandling@medinol.com e comunique à autoridade de saúde local.

10.4 PREPARAÇÃO

10.4.1 REMOÇÃO DA EMBALAGEM

NOTA

A bolsa de alumínio não é uma barreira de esterilização. O saco de cabeçalho interior dentro da bolsa de alumínio é a barreira de esterilização. Apenas o conteúdo da bolsa interior deve ser considerado esterilizado. A superfície exterior da bolsa de esterilização interna NÃO está esterilizada.

1. Remova cuidadosamente o sistema introdutor da tubagem de proteção para preparar o sistema introdutor. Ao utilizar um sistema de troca rápida (RX), não dobre nem torça o hipotubo durante a remoção.
2. Remova o mandril do produto e a baina de proteção do stent, segurando o cateter imediatamente proximal ao stent (no local proximal de ligação ao balão) e, com a outra mão, segure o protetor do stent e remova distalmente com cuidado. Se sentir resistência incomum durante a remoção do mandril do produto e a remoção da baina do stent, não utilize este produto e substitua por outro. Siga o procedimento de devolução para o dispositivo não utilizado.

10.4.2 IRRIGAÇÃO DO LÚMEN DO FIO GUIA

Irrigue o lúmen do fio guia com HepNS utilizando a ferramenta de irrigação fornecida com o produto. Introduza a ferramenta de irrigação na ponta do cateter e irrigue até que o fluido saia pelo entalhe de saída do fio guia.

NOTA

Evite a manipulação do stent ao irrigar o lúmen do fio guia, pois pode perturbar a colocação do stent no balão.

10.4.3 PREPARAÇÃO DO SISTEMA INTRODUTOR

1. Prepare um dispositivo/seringa de insuflação com meio de contraste diluído.
2. Ligue um dispositivo/seringa de insuflação à torneira e ligue à porta de insuflação do produto. Não dobre o hipotubo do produto ao ligar ao dispositivo / seringa de insuflação.
3. Com a ponta para baixo, coloque o sistema introdutor na vertical.
4. Abra a torneira para o sistema introdutor; puxe negativo durante 30 segundos e, em seguida, liberte para neutro para enchimento de contraste.
5. Feche a torneira do sistema introdutor, irrigue o dispositivo / seringa de insuflação para retirar todo o ar.
6. Repita os passos 3 a 5 até expelir todo o ar. Se as bolhas de ar persistirem, não utilize o produto.
7. Se tiver utilizado uma seringa, ligue um dispositivo de inflação preparado à torneira.
8. Abra a torneira para o sistema introdutor.
9. Deixe na posição neutra.

NOTA

Enquanto introduzir o sistema introdutor no vaso, não induza pressão negativa no sistema introdutor. Isso poderia deslocar o stent em relação ao balão.

NOTA

Se detetar a presença de ar no eixo, repita os passos 3 a 5 da secção 10.4.3 - *Manual do utilizador,, Preparação do sistema introdutor*, para evitar uma expansão irregular do stent.

10.5 PROCEDIMENTO DE INTRODUÇÃO

1. Prepare o local de acesso vascular de acordo com a prática padrão.
2. A decisão de pré-dilatar a lesão com um balão de tamanho adequado deve ser baseada nas características do paciente e da lesão. **Se for realizada a pré-dilatação**, limite o comprimento longitudinal da pré-dilatação através do balão PTCA, para evitar criar uma região de lesão dos vasos fora dos limites do stent EluNIR.

3. Para lesões longas, adeque o tamanho do stent ao diâmetro da parte mais distal do vaso.

NOTA

Se estiver a optar entre dois diâmetros de stent em lesões apertadas, opte pelo stent com o diâmetro mais pequeno e insufla.

4. Mantenha pressão neutra no dispositivo de insuflação ligado ao sistema introdutor. Abra a válvula hemostática rotativa o máximo possível.
5. Utilize a técnica de “backload” sobre o sistema introdutor na parte proximal do fio guia, mantendo a posição do fio guia na lesão-alvo.
6. Faça avançar cuidadosamente o sistema introdutor para o cateter guia e sobre o fio guia para a lesão-alvo. Ao utilizar um sistema de troca rápida (RX), certifique-se de que mantém o hipotubo direito. Garanta a estabilidade do cateter guia antes de fazer avançar o sistema de stent para a artéria coronária.

NOTA

Se sentir resistência incomum antes de o stent sair do cateter guia, não force a passagem. A resistência pode indicar um problema e a utilização de força excessiva pode resultar em danos ou na deslocação do stent. Mantenha a colocação do fio guia na lesão e remova o sistema introdutor e o cateter guia como uma única unidade.

7. Faça avançar o sistema introdutor sobre o fio guia para a lesão-alvo, sob visualização fluoroscópica direta. Utilize os marcadores radiopacos do balão para posicionar o stent na lesão. Realize uma angiografia para confirmar a posição do stent. Se a posição do stent não for ideal, o stent deverá ser reposicionado ou removido

cuidadosamente (consulte a secção 5.12 - *Precauções, remoção do sistema de stent*). Os marcadores do balão indicam as extremidades do stent e do balão. A expansão do stent não deve ser realizada se o stent não estiver devidamente posicionado na lesão-alvo.

NOTA

Se for necessário remover um sistema de stent antes da aplicação, certifique-se de que o cateter guia está coaxialmente posicionado em relação ao sistema introdutor do stent e retire cuidadosamente o sistema introdutor do stent para o cateter guia. Se sentir resistência incomum em qualquer altura durante a remoção do stent para o cateter guia, o sistema introdutor do stent e o cateter guia devem ser removidos como uma única unidade. Isto deve ser realizado sob visualização direta com fluoroscopia.

8. Aperte a válvula hemostática rotativa. O stent está agora pronto para ser aplicado

10.6 PROCEDIMENTO DE APLICAÇÃO

1. Antes da aplicação, confirme novamente a posição correta do stent em relação à lesão-alvo, utilizando os marcadores radiopacos do balão.
2. Aplique o stent lentamente pressurizando o sistema introdutor em incrementos de 2 atm, a cada 5 segundos, até que o stent esteja totalmente expandido. Expanda o stent completamente, insuflando para a pressão nominal no mínimo. A prática aceite normalmente tem por objetivo uma pressão de aplicação inicial que alcançaria uma proporção de diâmetro interno de stent de cerca de 1,1 vezes o diâmetro de referência do vaso.
3. Para lesões longas, adeque o tamanho do stent ao diâmetro da parte mais distal do vaso e expanda o stent para a pressão nominal no mínimo. Mantenha a pressão durante 30 segundos. Se necessário, o sistema de aplicação pode ser pressurizado novamente ou mais pressurizado para garantir a aposição completa do stent na parede da artéria.
4. Mantenha a pressão durante 30 segundos para obter a expansão completa do stent. Deverá ser utilizada visualização fluoroscópica durante a expansão do stent para avaliar corretamente o diâmetro de stent ideal, em comparação com os diâmetros proximal e distal da artéria coronária nativa (diâmetros de referência dos vasos). A expansão ideal do stent e a devida aposição requer que o stent esteja em total contacto com a parede arterial.

NOTA

Consulte a secção 10.7 - *Procedimento de remoção* para obter instruções de remoção do sistema introdutor do stent.

5. Se necessário, o sistema de aplicação pode ser pressurizado novamente ou mais pressurizado para garantir a aposição completa do stent na parede da artéria.

NOTA

Não exceda a pressão de rotura aferida (RBP) de 18 atm (1824 kPa).

6. Cubra totalmente a lesão e a área tratada por balão (incluindo dissecções) com o stent EluNIR, permitindo uma cobertura adequada pelo stent do tecido saudável proximal e distal à lesão.
7. Desinsufla o balão puxando negativamente o dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirme a desinsuflação completa do balão antes de tentar mover o sistema introdutor. Se sentir resistência incomum durante a remoção do sistema introdutor do stent, preste especial atenção ao posicionamento do cateter guia.

NOTA

Consulte a secção 10.7 - *Procedimento de remoção* para obter instruções de remoção do sistema introdutor do stent.

8. Confirme a posição do stent e a aplicação utilizando técnicas angiográficas padrão. Para resultados ideais, todo o segmento arterial estenosado deve estar coberto pelo stent. Deverá ser utilizada visualização fluoroscópica durante a expansão do stent para avaliar corretamente o diâmetro ideal do stent expandido, em comparação com os diâmetros proximal e distal da artéria coronária nativa. A expansão ideal requer que o stent esteja em total contacto com a parede arterial. O contacto do stent com a parede deverá ser verificado através de angiografia de rotina ou por ultrassom intravascular (IVUS).
9. Se o tamanho do stent aplicado continuar a ser inadequado relativamente ao diâmetro de referência do vaso, poderá ser utilizado um balão maior para expandir mais o stent. Se o aspeto angiográfico inicial não for ideal, o stent poderá ser ainda mais expandido utilizando um cateter de dilatação por balão de baixo perfil, alta pressão, não conforme. Se isto for necessário, o segmento com stent deve ser atravessado cuidadosamente com um fio guia prolapsado para evitar desestabilizar a geometria do stent. **Os stents aplicados não devem ser deixados sem dilatação.**

ATENÇÃO

Não dilate o stent para além dos seguintes limites:

DIÂMETRO NOMINAL DO STENT	LIMITES DE DILATAÇÃO
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 PROCEDIMENTO DE REMOÇÃO

10.7.1 REMOÇÃO DO CATETER INTRODUTOR DO STENT COLOCADO:

- Desinsufle o balão puxando negativamente o dispositivo de insuflação. Os balões maiores e mais compridos demoram mais tempo (até 30 segundos) para desinsuflar do que os balões mais pequenos e mais curtos. Confirme a desinsuflação do balão sob fluoroscopia e aguarde mais 10 - 15 segundos.
- Posicione o dispositivo de insuflação para pressão “negativa” ou “neutra”.
- Estabilize o cateter guia imediatamente à saída do óstio coronário e fixe no lugar. Mantenha a colocação do fio guia ao longo do segmento do stent.
- Remova cuidadosamente o sistema introdutor do stent, com uma pressão lenta e firme.
- Confirme o fecho adequado da válvula hemostática.

Se sentir resistência durante a remoção do cateter introdutor do stent, execute os seguintes passos para melhorar a recolha do balão:

- Insufle o balão novamente até à pressão nominal.
- Repita os passos 1 a 5 acima.

10.7.2 REMOÇÃO DO SISTEMA INTRODUTOR DO STENT APÓS APLICAÇÃO - CONFIRMAÇÃO DE APLICAÇÃO DO STENT:

- Confirme a posição do stent e a aplicação utilizando técnicas angiográficas padrão. Para resultados ideais, todo o segmento arterial estenosado deve estar coberto pelo stent. Deverá ser utilizada visualização fluoroscópica durante a expansão do stent para avaliar corretamente o diâmetro ideal do stent expandido, em comparação com os diâmetros proximal e distal da artéria coronária nativa. A expansão ideal requer que o stent esteja em total contacto com a parede arterial. O contacto do stent com a parede deverá ser verificado através de angiografia de rotina ou por ultrassom intravascular (IVUS).
- Se for necessário mais de um stent EluNIR para cobrir a lesão e a área tratada por balão, sugere-se que, para evitar o potencial de lacunas de restenose, os stents podem ser devidamente sobrepostos.
- Para garantir que não existem lacunas entre os stents, as bandas dos marcadores do balão do segundo stent EluNIR devem ficar posicionadas dentro do stent aplicado antes da expansão.
- Confirme novamente a posição do stent e os resultados angiográficos para avaliar a área com stent. Repita as insuflações até alcançar uma aplicação ideal do stent. Se a pós dilatação for necessária, certifique-se de que o diâmetro do stent final corresponde ao diâmetro de referência dos vasos. **Certifique-se de que o stent está em contacto com a parede arterial.**

10.8 DILATAÇÃO PÓS-APLICAÇÃO DE SEGMENTOS COM STENT

- Devem ser envidados todos os esforços para garantir que o stent não está pouco insuflado.
- Se o tamanho do stent aplicado continuar a ser inadequado relativamente ao diâmetro do vaso ou não alcançar o contacto total com a parede do vaso, poderá ser utilizado um balão maior para expandir mais o stent. Isto é feito com um cateter por balão de baixo perfil, alta pressão e não conforme. Se isto for necessário, o segmento com stent deve ser atravessado cuidadosamente com um fio guia prolapsado para evitar desestabilizar o stent. O balão deve estar alinhado com o stent e não deve expandir para fora da região com stent.

ATENÇÃO

Não dilate o stent para além dos limites de dilatação descritos na secção 10.6-9.

11 DECLARAÇÃO DE PRECAUÇÃO DE REUTILIZAÇÃO

Não utilizar se a barreira de esterilização estiver danificada.

Se detetar danos, contacte o representante da Medinol.

Apenas para utilização num único paciente.

Não reutilizar, reprocessar ou reesterilizar

Eliminação segura.

Após utilização, elimine o produto e a embalagem de acordo com as políticas hospitalares, administrativas e/ou do governo local.

12 EXCLUSÃO DE GARANTIA E LIMITAÇÃO DE RESPONSABILIDADES

Não existe qualquer garantia expressa ou implícita, incluindo, entre outras, qualquer garantia implícita de comercialização, adequação a um determinado fim relativamente aos produtos Medinol descritos nesta publicação. Em nenhuma circunstância poderá a Medinol ser responsável por quaisquer danos diretos, incidentais ou consequenciais além dos expressamente indicados na legislação específica. Nenhum indivíduo tem a autoridade para vincular a Medinol a qualquer responsabilidade ou garantia, conforme definidas no presente documento.

As descrições ou especificações presentes no material impresso da Medinol, incluindo esta publicação, destinam-se exclusivamente a fornecer uma descrição geral do produto relevante no momento do fabrico e não constituem qualquer tipo de garantia explícita.

A Medinol não será responsável por quaisquer danos diretos, incidentais ou consequenciais resultantes da reutilização do produto.

EluNIR é uma marca comercial da Medinol Ltd.

Os produtos da Medinol estão abrangidos por uma ou mais patentes pendentes e emitidas na Europa e nos Estados Unidos.

СОДЕРЖАНИЕ

59	ОПИСАНИЕ СИМВОЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ НА УПАКОВКЕ
	1 ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ
	1.1 ОПИСАНИЕ КОМПОНЕНТОВ УСТРОЙСТВА
	1.2 ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО КОМПОНЕНТА
	2 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
	3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
	4 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
60	5 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
	5.1 ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
	5.2 РЕЖИМ ПРИЕМА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
	5.3 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ СТЕНТОВ
	5.4 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СОЧЕТАНИИ С ДРУГИМИ ПРОЦЕДУРАМИ
	5.5 БРАХИТЕРАПИЯ
	5.6 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСОБЫМИ КАТЕГОРИЯМИ ПАЦИЕНТОВ
	5.7 ХАРАКТЕРИСТИКИ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ И СОСУДА
	5.8 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
61	5.9 ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ)
	5.10 ПРАВИЛА ОБРАЩЕНИЯ СО СТЕНТОМ
	5.11 УСТАНОВКА СТЕНТА

	5.12 ИЗВЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ СТЕНТА
	5.13 ПРОЦЕДУРА ПОСЛЕ УСТАНОВКИ
62	6 ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ
	6.1 МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
	6.2 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
	6.3 МУТАГЕНЕЗ, КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ
	7 ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ
	8 ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ
	8.1 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА
	8.2 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА
	9 ПОСТАВКА
63	10 РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ
	10.1 ПРОВЕРКА ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
	10.2 НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ
	10.3 СООБЩЕНИЕ О ПРОИСШЕСТВИЯХ
	10.4 ПОДГОТОВКА
	10.5 ПРОЦЕДУРА ДОСТАВКИ
	10.6 ПРОЦЕДУРА РАСКРЫТИЯ
	10.7 ПРОЦЕДУРА ИЗВЛЕЧЕНИЯ
	10.8 ДИЛАТАЦИЯ СЕГМЕНТОВ СТЕНТА ПОСЛЕ ЕГО РАСКРЫТИЯ
64	11 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ О ПОВТОРНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
65	12 ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ПО ГАРАНТИИ И ОГРАНИЧЕНИЕ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ

ОПИСАНИЕ СИМВОЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ НА УПАКОВКЕ

	Производитель		Мин. внутренний диаметр проводникового катетера
	Дата изготовления		Диаметр
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Давление в баллоне
	См. инструкции по эксплуатации		Номинальное давление
	Не использовать в случае повреждения упаковки		Максимально допустимое давление
	Хранить в сухом месте		Не превышать максимально допустимое давление
	Не подвергать воздействию прямых солнечных лучей		Номер по каталогу
	Стерилизовано этиленоксидом		Номер партии
	Не использовать повторно		Медицинское изделие
	Срок годности		Уникальный идентификатор устройства
	Условно совместимо с МРТ		25 °C / 77 °F с допустимыми кратковременными колебаниями до 40 °C / 104 °F
	Не стерилизовать повторно		Единая стерильная барьерная система с двумя защитными упаковками снаружи
	Содержит лекарственное вещество		Единая стерильная барьерная система с защитной упаковкой снаружи
	Не содержит натуральный резиновый латекс		Единая стерильная барьерная система
	Апирогенно		

ИНСТРУКЦИИ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

Система коронарного стента EluNIR™ с лекарственным покрытием, выделяющим ридафоралимус

Система коронарного стента EluNIR (EluNIR) с лекарственным покрытием, выделяющим ридафоралимус, поставляется в стерильном виде и предназначена для однократового использования.

1 ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ

Система коронарного стента Medinol EluNIR с лекарственным покрытием, выделяющим ридафоралимус (EluNIR™), представляет собой однократовую комбинацию устройства и лекарственного препарата и состоит из следующих механических компонентов: коронарного стента и системы его доставки, а также лекарственного компонента (лекарственная форма ридафоралимуса в составе покрытия из полимерной смеси). Характеристики системы стента EluNIR описаны в Табл. 1.

ТАБЛ. 1. ОПИСАНИЕ СИСТЕМЫ КОРОНАРНОГО СТЕНТА EluNIR С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ, ВЫДЕЛЯЮЩИМ РИДАФОРАЛИМУС

ДОСТУПНЫЕ ВАРИАНТЫ ДЛИНЫ СТЕНТА (мм)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
ДОСТУПНЫЕ ДИАМЕТРЫ СТЕНТА (мм)	2,25*, 2,5*, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0	
МАТЕРИАЛ СТЕНТА	Кобальто-хромовый сплав [CoCr] L-605 для медицинского применения, закаленный, ASTM F90	
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ КОМПОНЕНТ	Покрытие из полимеров, смешанных с лекарственной формой ридафоралимуса, нанесенное на всю поверхность стента в дозировке приблизительно 1,1 мкг/мм ²	
РАБОЧАЯ ДЛИНА СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ	140 см	
КОНСТРУКЦИЯ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ	Один порт доступа к просвету для наполнения баллона; выходное отверстие проводника (порт быстрой замены) расположено на расстоянии 30 см от дистального конца; предназначено для проводников «0,36 мм	
СИСТЕМА ДОСТАВКИ СТЕНТА	Расширяющийся баллон с двумя радиоконтрастными маркерами, показывающими положение баллона и длину расправленного стента	
ДАВЛЕНИЕ НАПОЛНЕНИЯ БАЛЛОНА	Номинальное давление: Для диаметра 2,25 мм: 811 кПа (8 атм) Для диаметров 2,5–4,0 мм: 1013 кПа (10 атм) Максимально допустимое давление для всех диаметров: 1824 кПа (18 атм)	
МИНИМАЛЬНЫЙ ВНУТРЕННИЙ ДИАМЕТР ПРОВОДНИКОВОГО КАТЕТЕРА	≥5F (1,42 мм)	
ВНЕШНИЙ ДИАМЕТР СТЕРЖНЯ КАТЕТЕРА	Проксимальный	0,69 мм [2,1 F]
	Дистальный	0,90 мм [2,7 F] для изделий длиной 8–28 мм
		0,97 мм [2,9 F] для изделий длиной 33–44 мм

* Стенты диаметром 2,25 мм и 2,5 мм для системы стента EluNIR™ доступны только в исполнении с длиной не более 33 мм.

1.1 ОПИСАНИЕ КОМПОНЕНТОВ УСТРОЙСТВА

Механическая часть системы стента EluNIR™ представляет собой ридафоралимус-элюирующий коронарный стент, предварительно закрепленный на системе доставки с возможностью быстрой замены. Стенты изготавливаются из кобальто-хромового сплава с покрытием из лекарственного препарата и полимеров, включающим в себя полимер поли-н-бутилметакрилат (PBMA), полимер CarboSil® 20 55D и активный фармацевтический ингредиент (API) ридафоралимус. Плотность покрытия стентов EluNIR препаратом составляет 1,1 мкг/мм². Система доставки EluNIR™ обеспечивает доставку стента через систему коронарных сосудов и после достижения требуемого положения позволяет расправить стент путем наполнения баллона. Катетер имеет гидрофильное покрытие на внешней поверхности дистального конца.

1.2 ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО КОМПОНЕНТА

Покрытие стента EluNIR™ включает в себя полимерную смесь [поли-н-бутилметакрилат (PBMA) и CarboSil® 20 55D (неактивные ингредиенты)] и активный фармацевтический ингредиент (API) ридафоралимус.

2 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Система коронарного стента EluNIR с лекарственным покрытием, выделяющим ридафоралимус, предназначена для расширения просвета коронарных сосудов у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, вызванной новыми очагами поражения длиной ≤42 мм в собственных коронарных артериях с должным диаметром 2,25–4,25 мм.

3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Стентирование коронарных артерий обычно противопоказано для следующих типов пациентов:

- пациенты, которые не могут принимать рекомендованные антитромботические и (или) антикоагулянтные препараты;
- пациенты с такой предположительной формой поражения, при которой невозможно полное раздувание ангиопластического баллона либо правильное размещение стента или системы доставки;
- пациенты с гиперчувствительностью или аллергией на аспирин, гепарин, клопидогрел, тиклопидин; такие препараты, как ридафоралимус или аналогичные препараты, любые аналоги и производные, а также полимеры, кобальт, хром, никель, молибден или контрастные вещества.

4 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Убедитесь, что внутренняя упаковка не была вскрыта или повреждена, поскольку при этом нарушается стерильный барьер.
- Использование данного устройства связано с риском возникновения тромбоза, осложнений со стороны сосудистой системы и (или) кровотечений.
- Не используйте данное изделие для лечения пациентов, которым не подходит рекомендованная антитромботическая терапия.

5 МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 ОБЩИЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Имплантировать стент должны только врачи, прошедшие соответствующее обучение.
- В случае последующего рестеноза может потребоваться повторная дилатация стентированного сегмента артерии. Результаты повторной дилатации стента в отдаленном периоде в настоящее время недостаточно изучены.
- Для пациентов с непереносимостью контрастных веществ необходимо оценить возможный риск и ожидаемую пользу.
- У пациентов с выявленной гиперчувствительностью к компонентам изделия (материалам основания стента, полимерам, препарату) может возникнуть аллергическая реакция на данный имплантат.
- Не смачивайте и не протирайте изделие органическими растворителями, например спиртом.
- Соблюдайте осторожность и контролируйте положение конца проводникового катетера во время доставки и раскрытия стента и вытягивания баллона. Перед вытягиванием системы доставки стента визуально подтвердите сдувание баллона с помощью рентгенографии, чтобы не допустить смещения проводникового катетера в сосуд и повреждения артерии.
- Тромбоз стента возникает в редких случаях и часто сопровождается инфарктом миокарда (ИМ) или смертью.
- При использовании стентов с лекарственным покрытием не в полном соответствии с показаниями к применению результаты лечения могут отличаться от результатов, полученных в ходе клинических исследований EluNIR.
- Несоблюдение показаний к применению и использование стентов с лекарственным покрытием для лечения таких пациентов и при таких поражениях, которые не соответствуют показаниям, в том числе при слишком извитых сосудах, может привести к повышению риска нежелательных явлений, включая тромбоз стента, эмболизацию стента, ИМ и смерть.

5.2 РЕЖИМ ПРИЕМА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Показано, что двойная антитромботическая терапия (DAPT) с использованием комбинированного лечения аспирином и ингибитором P2Y12-рецепторов тромбоцитов снижает риск тромбоза стента и ишемических сердечно-сосудистых осложнений, но увеличивает риск геморрагических осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (PCI).

Ингибитор P2Y12-рецепторов (например, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) должен быть назначен после процедуры для снижения риска тромбоза. Аспирин следует принимать одновременно с ингибитором P2Y12-рецепторов и затем продолжить принимать на постоянной основе, чтобы еще больше снизить риск тромбоза.

Оптимальная продолжительность DAPT (а именно, приема ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов в дополнение к аспирину) после имплантации стента с лекарственным покрытием неизвестна, и тромбоз стента с лекарственным покрытием все же возможен, несмотря на продолжение терапии. Крайне важно, чтобы пациент соблюдал рекомендации по антитромботической терапии после процедуры.

Настоятельно рекомендуется, чтобы лечащий врач учел рекомендации Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology) по антитромботической терапии, а также рекомендации AHA/ACC/SCAI PCI по терапии до и после процедуры для снижения риска тромбоза.

У некоторых пациентов с повышенным риском кровотечения могут быть основания для перерыва или прекращения терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов через 3 месяца.

Решения о продолжительности DAPT следует принимать на индивидуальной основе с учетом клинической оценки, оценки соотношения риска и пользы и самочувствия пациента.

Преждевременное прекращение или перерыв в применении назначенных антитромботических препаратов может привести к увеличению риска тромбоза стента, ИМ или смерти.

5.3 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ СТЕНТОВ

Воздействие препарата и полимеров на пациента пропорционально количеству и общей длине имплантированных стентов. В базовых клинических исследованиях EluNIR общая длина стентов у каждого пациента находилась в пределах 100 мм.

5.4 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СОЧЕТАНИИ С ДРУГИМИ ПРОЦЕДУРАМИ

Данные о безопасности и эффективности использования механических устройств для атерэктомии (катетеров для направленной атерэктомии, катетеров для ротационной атерэктомии) или катетеров для лазерной ангиопластики в сочетании с имплантацией стента EluNIR в настоящее время отсутствуют.

5.5 БРАХИТЕРАПИЯ

Безопасность и эффективность использования стента EluNIR при лечении пациентов с проведенной ранее брахитерапией в связи с целевым очагом поражения или рестенозом в стенте не исследовались.

5.6 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСОБЫМИ КАТЕГОРИЯМИ ПАЦИЕНТОВ

5.6.1 БЕРЕМЕННОСТЬ

Исследования влияния стента ElniR на беременных женщин и мужчин, планирующих отцовство, не проводились. Воздействие на развитие плода не изучалось. Перед имплантацией стента ElniR следует начать применение эффективных средств контрацепции и продолжать применять их в течение одного года после имплантации. Несмотря на отсутствие противопоказаний, риски и влияние на репродуктивную функцию организма в настоящее время неизвестны.

5.6.2 ЛАКТАЦИЯ

Перед имплантацией стента в зависимости от важности стента для матери необходимо принять решение о прекращении кормления грудью.

5.6.3 ПЕДИАТРИЯ

Безопасность и эффективность использования стента ElniR для детей не подтверждены. Применять систему коронарного стента ElniR с лекарственным покрытием, выделяющим ридифоралимус, у детей не рекомендуется.

5.6.4 СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Клинические исследования безопасности и эффективности использования стента ElniR показали, что стент можно устанавливать пожилым пациентам без ограничения по возрасту.

5.7 ХАРАКТЕРИСТИКИ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ И СОСУДА

Безопасность и эффективность стента ElniR не подтверждена в следующих клинических ситуациях:

- окклюзивный тромб и (или) тромб, требующий тромбэктомии в целевом сосуде;
- коронарная артерия с должным диаметром сосуда <2,25 мм или >4,25 мм;
- очаг поражения незащищенного ствола левой коронарной артерии ≥30 %, или планируется вмешательство на незащищенном стволе левой коронарной артерии;
- поражения устья ПМЖВ или ОВ (стентирование любого пораженного сегмента на расстоянии менее 5 мм от незащищенного ствола левой коронарной артерии);
- планируемое стентирование очагов поражения более чем на двух (2) основных коронарных артериях (например, на двух из ПМЖВ, ОВ и ПКА) и их ветвях (промежуточная артерия определяется как ветвь ОВ);
- планируемое стентирование более чем двух очагов поражения на сосуд (два очага поражения с промежутком менее 10 мм, которые можно закрыть одним стентом, считаются одним очагом поражения);
- бифуркационные поражения с планируемой имплантацией двух стентов;
- недавний острый инфаркт миокарда (STEMI, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST);
- стентирование при рестенозе стента с лекарственным покрытием.

5.8 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

См. раздел 6.2 «Информация о препарате», «Взаимодействие с лекарственными препаратами».

Имеются данные о том, что некоторые лекарственные препараты оказывают влияние на метаболизм ридифоралимуса, а также возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Известно, что ридифоралимус является субстратом цитохрома P4503A4 (CYP3A4) и Р-гликопротеина (Pgp). На всасывание и последующее выведение ридифоралимуса могут влиять препараты, воздействующие на эти пути метаболизма. Формальные исследования взаимодействия стента ElniR с лекарственными препаратами не проводились (см. раздел 6.2 «Информация о препарате», «Взаимодействие с лекарственными препаратами») по причине ограниченного системного воздействия со стороны ридифоралимуса, выделяемого из стента ElniR. Таким образом, необходимо тщательно оценить потенциальное системное или местное взаимодействие с лекарственными препаратами в стенке сосуда в ходе принятия решения об установке стента ElniR пациенту, принимающему препараты, взаимодействующие с ридифоралимусом, или о назначении терапии с использованием такого препарата пациенту, которому недавно был установлен стент ElniR.

5.9 ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (МРТ)

Доклинические исследования показали, что стент ElniR условно совместим с МРТ при длине одного стента или перекрывающихся стентов до 120 мм. Пациентов с такими имплантатами можно безопасно обследовать на системах МР при соблюдении следующих условий:

- только статическое магнитное поле с индукцией 1,5 тесла и 3 тесла;
- максимальный пространственный градиент напряженности магнитного поля 3000 Гс/см [30 Тл/м];
- максимальная указанная в параметрах системы МР удельная мощность поглощения излучения организмом человека (SAR) 2 Вт/кг в нормальном режиме работы.

При указанных условиях сканирования стент ElniR предположительно вызывает максимальное повышение температуры на 3 °C через 15 минут непрерывного сканирования (например, в импульсном режиме).

В неклинических исследованиях стент ElniR вызывал артефакт изображения, вытянутый приблизительно на 8 мм от стента ElniR, при визуализации последовательности импульсов градиентного эхо в системах МР с индукцией 3 тесла. Данный артефакт закрывает просвет устройства.

5.10 ПРАВИЛА ОБРАЩЕНИЯ СО СТЕНТОМ

- **Каждый стент предназначен только для одноразового использования.** Нельзя повторно стерилизовать или использовать это устройство. Учитывайте срок годности, указанный на маркировке изделия.
- **Пакет из фольги не является стерильным изолирующим слоем.** Стерильным изолирующим слоем является внутренняя упаковка внутри пакета из фольги. **Стерильным следует считать только содержимое внутреннего пакета для стерилизации. Наружная поверхность внутреннего пакета для стерилизации НЕ является стерильной.**

- **Не извлекайте стент из системы доставки.** Извлечение может привести к повреждению и (или) эмболизации стента. Эти компоненты должны использоваться вместе как одна система.
- Систему доставки не следует использовать в сочетании с другими стентами.
- Соблюдайте осторожность, чтобы не коснуться стента и не сместить его на баллоне, особенно во время извлечения системы доставки из упаковки, установки на проводник и продвижения через адаптер вращающегося гемостатического клапана и разъем проводникового катетера. Касание стента, например вращение установленного стента пальцами, может привести к его отсоединению от баллона системы доставки и смещению.
- При введении катетера по проводнику необходимо поддерживать концевые сегменты.
- **Не касайтесь стента пальцами и не выполняйте с ним никаких действий,** поскольку это может привести к повреждению покрытия, заражению или смещению стента с подающего баллона.
- Используйте только подходящее контрастное вещество для наполнения баллона (см. раздел 10.4.3 «Руководство по эксплуатации», «Подготовка системы доставки»). Не используйте для наполнения баллона воздух или другую газообразную среду, поскольку это может привести к неравномерному расправлению и трудностям при раскрытии стента.

5.11 УСТАНОВКА СТЕНТА

5.11.1 ПОДГОТОВКА СТЕНТА

- **Не наполняйте систему доставки до раскрытия стента и не подготавливайте ее каким-либо способом, кроме указанного.** Используйте технику спуска баллона, описанную в разделе 10.4.3 «Руководство по эксплуатации», «Подготовка системы доставки».
- **При введении системы доставки в сосуд не прикладывайте отрицательное давление к системе доставки.** Это может вызвать смещение стента с баллона.
- Используйте проводниковые катетеры, размеры просвета которых допускают введение системы доставки стента (см. раздел 1.0 «Описание изделия»).

5.11.2 ИМПЛАНТАЦИЯ СТЕНТА

- Решение о предварительной дилатации очага поражения с помощью баллона соответствующего размера следует принимать с осторожностью, исходя из состояния пациента и характеристик очага поражения. Базовые клинические исследования ElniR подтвердили безопасность прямого стентирования с использованием стентов ElniR в реальных условиях при лечении единичных очагов поражения без проведения многоэтапных операций.
- Не расправляйте стент, если он неправильно расположен в сосуде (см. раздел 5.12 «Меры предосторожности», «Извлечение системы стента»).
- Имплантация стента может привести к диссекции сосуда на дистальном и (или) проксимальном относительно стента участке и вызвать острое закрытие просвета сосуда, требующее дополнительного вмешательства (выполнения коронарного шунтирования, дополнительной дилатации, установки дополнительных стентов и т. д.).
- При необходимости лечения нескольких очагов поражения сначала устанавливают дистальные стенты, а затем проксимальные. Данный порядок стентирования позволяет избежать проведения дистального стента через проксимальный и снизить вероятность смещения проксимального стента.
- Дополнительное расправление раскрытого стента может привести к диссекции, ограничивающей кровоток. В этом случае может потребоваться имплантация другого стента. При имплантации нескольких стентов их концы должны немного перекрываться.
- Установка стента может нарушить проходимость боковых ветвей.
- **Не превышайте номинальное максимально допустимое давление, указанное на маркировке продукта.** Контролируйте давление в баллоне во время наполнения. Превышение давления, указанного на маркировке изделия, может привести к разрыву баллона, что может повлечь за собой повреждение и диссекцию артерии. Внутренний диаметр стента должен приблизительно в 1,1 раза превышать должный диаметр сосуда.

- Нерасправленный стент можно вытянуть обратно в проводниковый катетер только один раз. После вытягивания нерасправленного стента в проводниковый катетер его повторная установка в артерию не допускается. Последующее продвижение стента вперед или назад через дистальный конец проводникового катетера не допускается, поскольку в результате вытягивания нераскрытый стент может быть поврежден.
- В случае появления **сопротивления в любой момент** при продвижении к месту поражения или при вытягивании системы доставки стента до его имплантации необходимо извлечь систему в соответствии с инструкциями в разделе 5.12 «Меры предосторожности», «Извлечение системы стента».
- Вытягивание стента (например, с использованием дополнительных проводников, петель и (или) зажимов) может привести к дополнительному травмированию системы коронарных сосудов и (или) места доступа к сосуду. Возможны такие осложнения, как кровотечение, гематома, формирование ложной аневризмы или перфорация сосуда.
- Баллон системы доставки стента достаточно прочен, для того чтобы расправить стент без разрыва, однако разрыв баллона по кругу с дистальной стороны от стента до его полного расправления может привести к тому, что баллон зацепится за стент и его нужно будет удалять хирургическим путем. В случае разрыва баллона следует вытянуть его и при необходимости заменить катетер для дилатации на проводнике на новый для завершения расправления стента.
- Убедитесь, что стент закрывает весь пораженный участок или место диссекции и между стентами нет зазоров.
- Не поворачивайте катетер более чем на один [1] полный оборот.
- В случае повторного введения катетера предварительно промойте просвет проводника.

5.12 ИЗВЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ СТЕНТА

5.12.1 ИЗВЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ СТЕНТА ДО ЕГО РАСКРЫТИЯ

Если до раскрытия стента требуется извлечение системы стента, убедитесь, что проводниковый катетер расположен коаксиально относительно системы доставки стента, и осторожно вытяните систему доставки стента в проводниковый катетер. При возникновении какого-либо необычного сопротивления в любой момент при вытягивании стента в проводниковый катетер система доставки и проводниковый катетер должны быть извлечены вместе как единое устройство. Процедура должна выполняться при прямом контроле с помощью рентгеноскопии.

5.12.2 ВЫТЯГИВАНИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ СТЕНТА ИЗ РАСКРЫТОГО СТЕНТА

1. Сдуйте баллон, приложив отрицательное давление на шприц-манометр. Сдувание более больших и длинных баллонов занимает больше времени (до 30 секунд), чем сдувание более маленьких и коротких. Убедитесь в сдувании баллона с помощью рентгеноскопии и подождите еще 10-15 секунд.
2. Установите шприц-манометр в положение «отрицательного» или «нейтрального» давления.
3. Установите неподвижно проводниковый катетер сразу за устьем коронарной артерии и закрепите на месте. Поддерживайте расположение проводника через сегмент стента.
4. Аккуратно извлеките систему доставки стента, приложив медленное и стабильное давление.
5. Убедитесь в достаточной герметизации гемостатического клапана.

Если во время вытягивания системы доставки ощущается сопротивление, для улучшения сворачивания баллона выполните следующие действия.

- Еще раз наполните баллон до номинального давления.
- Повторите действия 1-5, указанные выше.

Несоблюдение этих указаний и (или) чрезмерное усилие при перемещении системы доставки может привести к потере или повреждению стента и (или) компонентов системы доставки.

Если требуется сохранить положение проводника для последующего доступа к артерии или очагу поражения, оставьте проводник на месте и удалите все остальные компоненты системы.

Вытягивание стента (например, с использованием дополнительных проводников, петель и (или) зажимов) может привести к дополнительному травмированию системы коронарных сосудов и (или) места доступа к сосуду. Возможны такие осложнения, как кровотечение, гематома, формирование ложной аневризмы, перфорация сосуда и др.

5.13 ПРОЦЕДУРА ПОСЛЕ УСТАНОВКИ

- При проведении катетера для внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), проводника для коронарных сосудов, катетера для оптической когерентной томографии (ОКТ), баллонного катетера или системы доставки через недавно установленный стент соблюдайте осторожность во избежание смещения, нарушения прилегания и деформации стента.
- Повторная дилатация. Необходимо принять все возможные меры, чтобы исключить неполную дилатацию стента. Если раскрытый стент не полностью прилегает к стенке сосуда, можно расправить его еще шире с помощью баллона большего диаметра, который немного (приблизительно на 2 мм) короче стента. Повторную дилатацию можно провести с использованием низкопрофильного нерастяжимого катетера высокого давления для баллонной дилатации. Баллон не должен выходить за пределы стентированного участка. Не используйте для повторной дилатации баллон для доставки стента.
- После процедуры необходима антитромботическая терапия (см. раздел 5.2 «Меры предосторожности», «Режим приема антитромботических препаратов»). Пациенты, которым требуется преждевременное прекращение антитромботической терапии (например, вследствие активного кровотечения), должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления сердечно-сосудистых осложнений. По решению лечащего врача антитромботическую терапию необходимо возобновить как можно быстрее.
- Если пациенту необходима томография, см. раздел 5.9 «Меры предосторожности», «Информация о безопасности при магнитно-резонансной томографии (МРТ)».

6 ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

6.1 МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Механизм подавления роста новообразований, продемонстрированного стентом EluNIR в ходе доклинических и клинических исследований, еще не подтвержден. На клеточном уровне ридафорелимус подавляет пролиферацию клеток, стимулируемую фактором роста. На молекулярном уровне ридафорелимус образует комплекс с цитоплазматическим белком FKBP-12 (связывающим белком FK 506). Этот комплекс связывается и взаимодействует с FKBP-12-рапамицин-ассоциированным белком (FRAP), известным как мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), что приводит к подавлению клеточного метаболизма, роста и пролиферации за счет остановки клеточного цикла в конце фазы G1.

6.2 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ридафорелимус активно метаболизируется цитохромом P4503A4 (CYP3A4) в печени и является субстратом для белка-переносчика P-гликопротеина (PgP). По этой причине на всасывание и последующее выведение ридафорелимуса могут влиять препараты, также воздействующие на пути метаболизма CYP3A4 и PgP. Формальные исследования взаимодействия стента EluNIR с лекарственными препаратами не проводились по причине ограниченного системного воздействия со стороны ридафорелимуса, выделяемого из стента EluNIR. Однако необходимо тщательно оценить потенциальное системное или местное взаимодействие с лекарственными препаратами в стенке сосуда в ходе принятия решения об установке стента EluNIR пациенту, принимающему препараты, взаимодействующие с ридафорелимусом.

Ридафорелимус, назначаемый в качестве лекарственного средства для приема внутрь, может взаимодействовать с ингибиторами CYP3A4/PgP и (или) индукторами CYP3A4/PgP. Лекарственные средства, которые являются сильными ингибиторами CYP3A4 или PgP, могут снизить метаболизм ридафорелимуса в организме. Поэтому параллельный прием сильных ингибиторов CYP3A4 или PgP может повысить концентрацию ридафорелимуса в крови. Лекарственные средства, являющиеся сильными индукторами CYP3A4 или PgP, могут повысить метаболизм ридафорелимуса в организме, что может привести к уменьшению концентрации ридафорелимуса в крови.

6.3 МУТАГЕНЕЗ, КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

6.3.1 МУТАГЕНЕЗ

Оценка мутагенного потенциала стента EluNIR проводилась тремя независимыми исследованиями в клетках бактерий и млекопитающих. Потенциал обратных мутаций в штаммах *S. typhimurium* (палочки мышиного тифа) и *E. coli* (кишечной палочки) оценивался в лабораторных условиях с помощью стандартного теста Эймса. Клетки лимфомы у мышей L5178Y/TK+/- также использовались в лабораторных условиях для оценки потенциала к вызову прямых мутаций по локусу тимидинкиназы (Tk). В заключение, в условиях *in vivo* с помощью микроядерного теста на мышах были определены потенциальные кластогенные эффекты стента EluNIR. В этих исследованиях признаки мутагенного потенциала не наблюдались.

6.3.2 КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

Официальное исследование стента EluNIR на канцерогенность не проводилось. Канцерогенный потенциал стента EluNIR является минимальным исходя из ограниченного периода высвобождения ридафорелимуса, типа и количества присутствующих материалов и благоприятных исходов и результатов исследования на мутагенез.

6.3.3 РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Официальное исследование стента EluNIR на репродуктивную токсичность не проводилось. Возможность негативного воздействия стента EluNIR на репродуктивность является минимальной исходя из ограниченного периода высвобождения ридафорелимуса, типа и количества присутствующих материалов.

7 ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Ниже представлен список потенциальных нежелательных явлений (например, осложнений), связанных с использованием системы коронарного стента EluNIR с лекарственным покрытием, выделяющим ридафорелимус.

К нежелательным явлениям (в алфавитном порядке), которые могут быть связаны с подкожными коронарными и терапевтическими процедурами, когда коронарные стенты используются в собственных коронарных артериях, относятся (в том числе) следующие.

- Аллергическая реакция или гиперчувствительность к компонентам стента или контрастному веществу.
- Аневризма.
- Вазовагальная реакция.
- Гипертензия.
- Гипотензия.
- Дистальные эмболы.
- Жар или пирогенные реакции.
- Заболевания коронарных артерий.**
- Закупорка стента.
- Замедленная эндотелизация.
- Инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака (ТИА).
- Инфекционные заболевания.
- Ишемия миокарда.
- Кровотечения, требующие переливания крови или хирургического вмешательства.
- Легочная недостаточность.
- Невозможность доставить стент в нужное место.
- Невроз.
- Необходимость в неотложном или несрочном АКШ.
- Неправильное положение, смещение или эмболизация стента.
- Объемная перегрузка.
- Осложнения в месте доступа к сосуду.*
- Острая сердечная слабость.
- Острый инфаркт миокарда.
- Перикардиальный экссудат.
- Почечная недостаточность.
- Прободение сердца или крупных сосудов.
- Сердечная аритмия.
- Сердечная недостаточность.
- Сжатие стента.
- Смерть.
- Стенокардия.
- Тампонада сердца.

- Тошнота и рвота.
- Учащенное сердцебиение.
- Фибрилляция желудочков.
- Эндокардит.

* В том числе: артериовенозная фистула, гематома, инфекция, поражение нерва, боль, периферическая ишемия, флебит, псевдоаневризм.

** В том числе: внезапное закрытие, расслоение, эмболизм, травма, прободение, разрыв или смещение бляшки, рестеноз, разрыв, спазм, тромбоз, общая окклюзия.

Воздействие ридафоролимуса на пациента напрямую связано с имплантируемой общей длиной стента. Фактические побочные эффекты и осложнения, которые могут быть связаны с использованием ридафоролимуса в устанавливаемых стентах с лекарственным покрытием, до конца неизвестны. К нежелательным явлениям, связанным с внутривенным вливанием ридафоролимуса у человека, относятся, в том числе, перечисленные ниже. Список этих явлений составлен на основании опыта применения препарата в онкологических исследованиях I/II фазы, проводившихся компаниями Merck Sharp & Dohme Corp. и Ariad Pharmaceuticals Inc. Систематическое воздействие в репрезентативных исследованиях I фазы проводилось в концентрациях, которые в 150 раз превышали предполагаемое воздействие стента EluNIR.

Возможные нежелательные явления (НЯ) и нежелательные реакции (НР) вследствие систематического воздействия ридафоролимуса указаны ниже.

- Акнеформный дерматит.
- Алопеция.
- Альвеолит.
- Анемия.
- Анорексия.
- Воспаление слизистых оболочек.
- Гипергликемия.
- Гипертриглицеридемия.
- Гиперхолестеринемия.
- Гипокалиемия.
- Гипофосфатемия.
- Диарея.
- Запор.
- Зуд.
- Креатинкиназа крови.
- Лейкопения.
- Лихорадочная нейтропения.
- Обезвоживание.
- Острая почечная недостаточность.
- Парестезия.
- Пирексия.
- Пневмония.
- Повышенный уровень аспартат-аминотрансферазы.
- Повышенный уровень щелочной фосфатазы крови.
- Поражение ногтей.
- Потеря веса.
- Притупление вкусовой чувствительности.
- Рвота.
- Слабость.
- Стоматит.
- Сыпь.
- Тошнота.
- Тромбоцитопения.

Возможно появление других нежелательных явлений, которые невозможно предвидеть в настоящее время.

8 ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Перед использованием системы стента EluNIR для каждого пациента следует оценить возможный риск и ожидаемую пользу. Оцениваемые критерии отбора пациентов должны включать анализ рисков, связанных с длительной антитромботической терапией. Установка стента, как правило, исключена у пациентов с высоким риском кровотечения (например, у пациентов с недавно перенесенным острым гастритом или язвенной болезнью), когда терапия антикоагулянтами противопоказана.

В сочетании со стентом следует использовать антитромботические препараты EluNIR. См. также раздел 5.2 «Меры предосторожности», «Режим приема антитромботических препаратов», раздел 5.6 «Меры предосторожности», «Использование особыми категориями пациентов» и раздел 5.7 «Меры предосторожности», «Характеристики очага поражения и сосуда».

Следует учитывать преморбидные условия (такие как сахарный диабет, почечная недостаточность и сильное ожирение), повышающие риск получения плохих первоначальных результатов или риск экстренной операции по коронарному шунтированию.

8.1 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Информируя пациента о этом устройстве, врачи должны обеспечить следующее:

- обсуждение рисков, связанных с установкой стента;
- обсуждение рисков, связанных с установкой стента, покрытого ридафоролимусом;
- обсуждение рисков досрочного прекращения антитромботической терапии;
- обсуждение рисков тромбоза стента с лекарственным покрытием у категорий пациентов с повышенным риском;
- обсуждение проблемы соотношения риска и пользы для этого конкретного пациента;
- обсуждение изменения текущего образа жизни, которое произойдет сразу после проведения процедуры и сохранится в течение долгого времени.

8.2 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

Система стента EluNIR™ продемонстрировала превосходные клинические результаты за счет низкого уровня тромбоза стента и частоты несостоятельности целевого поражения (target lesion failure, TLF) и не уступала другому доступному на рынке устройству, Medtronic Resolute, через 12 месяцев в широкой популяции без вызывающих беспокойство сигналов по безопасности, выявленных в имеющихся клинических данных.

9 ПОСТАВКА

Стерильность – устройство стерилизовано этиленоксидом и апиогенно. Устройство предназначено только для одноразового использования. Не стерилизовать повторно. Запрещается использовать, если упаковка была открыта или повреждена. Использовать до даты истечения срока годности (даты «Срок годности»).

Содержимое упаковки – одна (1) система коронарного стента EluNIR с лекарственным покрытием, выделяющим ридафоролимус; одно (1) устройство для промывания (крепится к коронарному кольцу с помощью фиксатора Люэра); одна (1) имплантационная карта стента.

Хранение – хранить в сухом, темном и прохладном месте. Извлекать из коробки только непосредственно перед применением. Хранить при температуре не выше 25 °C; допускаются резкие кратковременные колебания до 40 °C.

10 РУКОВОДСТВО ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ

10.1 ПРОВЕРКА ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

Внимательно осмотрите стерильную упаковку перед вскрытием и проверьте стерильный изолирующий слой (пакет для стерилизации) на наличие повреждений. **Нельзя использовать, если целостность стерильной упаковки вызывает сомнение.**

- Нельзя использовать по истечении даты «Срок годности».
- Разорвите пакет из фольги и извлеките внутренний пакет.

ПРИМЕЧАНИЕ

Внешняя поверхность внутреннего пакета для стерилизации НЕ является стерильной. Откройте внутренний пакет для стерилизации и поместите или опустите изделие в стерильное поле, применяя метод асептики.

- Перед использованием системы стента EluNIR осторожно извлеките систему из упаковки и проверьте на наличие перегибов, искривлений или повреждений другого рода. Убедитесь, что стент не выходит за пределы рентгеноконтрастных маркеров баллона. Не используйте, если обнаружены дефекты. Также **не касайтесь стента пальцами и не выполняйте с ним никаких действий**, поскольку это может привести к повреждению покрытия, заражению или вытеснению стента из подающего баллона.

ПРИМЕЧАНИЕ

Прекратите использование катетера, если во время использования системы стента EluNIR RX проксимальный конец стержня из нержавеющей стали согнулся или перекутился.

10.2 НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Ниже приведен список материалов, необходимых для проведения процедуры.

- Подходящий проводниковый катетер. См. Табл. 1. Описание системы коронарного стента EluNIR с лекарственным покрытием, выделяющим ридафоролимус.
- 2-3 шприца [10-20 мл].
- Стерильный гепаринизированный физиологический раствор объемом 1000 ед./500 мл (НepNS).
- Проводник диаметром 0,36 мм x 175 см (минимальная длина).
- Вращающийся гемостатический клапан.
- Контрастное вещество, разведенное в соотношении 1:1 гепаринизированным физиологическим раствором.
- Шприц-манометр.
- Катетер для баллонной дилатации до раскрытия баллона.
- Трехходовый кран.
- Устройство для вращения проводника катетера.
- Интродьюсер проводника.
- Соответствующая артериальная оболочка.
- Соответствующие антикоагулянтные и антитромботические препараты.

10.3 СООБЩЕНИЕ О ПРОИСШЕСТВИЯХ

В случае серьезного происшествия, связанного с EluNIR™, обратитесь в компанию Medinol по адресу complainthandling@medinol.com и сообщите о нем в местный орган здравоохранения.

10.4 ПОДГОТОВКА

10.4.1 СНЯТИЕ УПАКОВКИ

ПРИМЕЧАНИЕ

Пакет из фольги не является стерильным изолирующим слоем. Стерильным изолирующим слоем является внутренняя упаковка (пакет для стерилизации) внутри пакета из фольги. Стерильным следует считать только содержимое внутреннего пакета. Наружная поверхность внутреннего пакета для стерилизации НЕ является стерильной.

- 1. Осторожно извлеките систему доставки из защитной тубы для подготовки. Если используется система быстрой замены, нельзя сгибать или перекручивать гипотрубку во время извлечения.
- 2. Снимите мандрен устройства и защитную оболочку стента, ухватив катетер ближе к стенту (в ближайшем месте соединения с баллоном), а другой рукой возьмитесь за защитный слой стента и аккуратно снимите его. Если ощущается необычное сопротивление при снятии мандрена устройства и оболочки стента, не используйте это устройство и замените его другим. Следуйте правилам возврата неиспользованного устройства.

10.4.2 ПРОМЫВКА ПРОСВЕТА ПРОВОДНИКА

Промойте просвет проволочного проводника раствором HepNS с помощью устройства для промывания, поставляемого с данным устройством. Вставьте устройство для промывания в наконечник катетера и промывайте, до тех пор пока раствор не выйдет из отверстия проводника.

ПРИМЕЧАНИЕ

Избегайте манипуляций со стентом во время промывки просвета проводника, поскольку это может привести к смещению стента на баллоне.

10.4.3 ПОДГОТОВКА СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ

- 1. Подготовьте шприц-манометр или обычный шприц, заполнив его раствором контрастного вещества.
- 2. Подсоедините шприц-манометр или обычный шприц к крану; прикрепите его к порту наполнения устройства. Не сгибайте гипотрубку устройства во время подсоединения к шприцу-манометру или обычному шприцу.
- 3. Направив наконечник вниз, расположите систему доставки вертикально.
- 4. Откройте кран, ведущий к системе доставки; приложите отрицательное давление в течение 30 секунд, а затем переведите в нейтральное положение для заполнения контрастным веществом.
- 5. Закройте кран, ведущий к системе доставки; выпустите весь воздух из шприца-манометра или обычного шприца.
- 6. Повторяйте действия 3-5, пока не выйдет весь воздух. Если пузырьки остаются, не используйте устройство.
- 7. Если использовался шприц, присоедините подготовленный шприц-манометр к крану.
- 8. Откройте кран, ведущий к системе доставки.
- 9. Оставьте его в нейтральном положении.

ПРИМЕЧАНИЕ

При введении системы доставки в сосуд не прикладывайте отрицательное давление к системе доставки. Это может вызвать смещение стента с баллона.

ПРИМЕЧАНИЕ

Если в стержне замечен воздух, повторите действия 3-5 из раздела 10.4.3 «Руководство по эксплуатации», «Подготовка системы доставки» во избежание неравномерного расправления стента.

10.5 ПРОЦЕДУРА ДОСТАВКИ

- 1. Подготовьте место доступа к сосуду в соответствии со стандартной методикой.
- 2. Решение о предварительной дилатации места поражения с помощью баллона соответствующего размера следует принимать, исходя из состояния пациента и характеристик очага поражения. **Если выполняется предварительная дилатация**, ограничьте продольное расстояние предварительной дилатации баллоном ЧТКА во избежание создания области повреждения сосуда за пределами стента EluNIR.
- 3. В случае длинных поражений определите размер стента в соответствии с диаметром наиболее дистальной части сосуда.

ПРИМЕЧАНИЕ

Выбирая между двумя диаметрами стента в случае плотных поражений, следует отдать предпочтение наименьшему диаметру и выполнить надувание.

- 4. Поддерживайте нейтральное давление на шприце-манометре, присоединенном к системе доставки. Максимально широко откройте вращающийся гемостатический клапан.
- 5. Введите систему доставки в проксимальную часть проводника, поддерживая проводник в позиции, проходящей через целевой очаг поражения.
- 6. Осторожно продвиньте систему доставки в проводниковый катетер и расположите над проводником по направлению к целевому очагу поражения. Если используется система быстрой замены, обеспечьте прямое состояние гипотрубки. Обеспечьте неподвижность проводникового катетера перед продвижением системы стента в коронарную артерию.

ПРИМЕЧАНИЕ

Если ощущается необычное сопротивление перед выходом стента из проводникового катетера, не прикладывайте чрезмерных усилий для прохода стента. Сопротивление может указывать на проблему, а применение чрезмерной силы может привести к повреждению или смещению стента. Обеспечьте размещение проводника через очаг поражения и извлеките систему доставки и проводниковый катетер как единое устройство.

- 7. Продвиньте систему доставки над проводником к целевому очагу поражения, напрямую контролируя действия с помощью рентгеноскопии. Используйте радиоконтрастные маркеры баллона для проведения стента через очаг поражения. Выполните ангиографию для подтверждения положения стента. Если положение стента

неудовлетворительное, его следует аккуратно переместить или извлечь (см. раздел 5.12 «Меры предосторожности», «Извлечение системы стента»). Маркеры баллона указывают края стента и выступы баллона. Расправление стента не должно проводиться, если стент неправильно расположен в целевом очаге поражения.

ПРИМЕЧАНИЕ

Если до раскрытия стента требуется извлечение системы стента, убедитесь, что проводниковый катетер расположен коаксиально относительно системы доставки стента, и осторожно вытяните систему доставки стента в проводниковый катетер. При возникновении какого-либо необычного сопротивления в любой момент при вытягивания стента в проводниковый катетер система доставки и проводниковый катетер должны быть извлечены вместе как единое устройство. Процедура должна выполняться при прямом контролировании с помощью рентгеноскопии.

- 8. Затяните вращающийся гемостатический клапан. Теперь стент готов к раскрытию.

10.6 ПРОЦЕДУРА РАСКРЫТИЯ

- 1. Перед раскрытием еще раз убедитесь в правильности положения стента относительно целевого очага поражения с помощью радиоконтрастных маркеров баллона.
- 2. Раскрывайте стент медленно, прикладывая давление к системе доставки с приращением в 2 атмосферы каждые 5 секунд, пока стент не расправится до конца. Полностью расправьте стент, подав номинальное давление в минимальном объеме. Согласно общепринятой практике рекомендуется такое первоначальное давление для раскрытия стента, которое позволит достичь соотношения 1,1 внутреннего диаметра стента к должному диаметру сосуда.
- 3. В случае длинных поражений определите размер стента в соответствии с диаметром наиболее дистальной части сосуда и расправьте стент, подавая номинальное давление в минимальном объеме. Поддерживайте давление в течение 30 секунд. Если необходимо, на систему доставки можно повторно подать давление, чтобы обеспечить полное сближение стента со стенкой артерии.
- 4. Поддерживайте давление в течение 30 секунд до полного расправления стента. Чтобы правильно определить оптимальный диаметр стента относительно проксимального и дистального диаметра собственной коронарной артерии (должный диаметр сосуда), во время расправления стента следует применять рентгеноскопию. Для оптимального расправления стента и правильного сближения необходимо, чтобы стент полностью контактировал со стенкой артерии.

ПРИМЕЧАНИЕ

См. раздел 10.7 «Процедура извлечения», где приводятся инструкции по вытягиванию системы доставки стента.

- 5. Если необходимо, на систему доставки можно повторно подать давление, чтобы обеспечить полное сближение стента со стенкой артерии.

ПРИМЕЧАНИЕ

Не превышайте указанное номинальное максимально допустимое давление в 1824 кПа (18 атм).

- 6. Полностью покройте весь очаг поражения и область баллона (включая диссекции) стентом EluNIR, обеспечив достаточный вход стента в здоровую ткань в проксимальной и дистальной части очага поражения.
- 7. Сдуйте баллон, приложив отрицательное давление на шприц-манометр в течение 30 секунд. Убедитесь в полном сдувании баллона перед попытками перемещения системы доставки. Если ощущается необычное сопротивление во время вытягивания системы доставки стента, обратите внимание на положение проводникового катетера.

ПРИМЕЧАНИЕ

См. раздел 10.7 «Процедура извлечения», где приводятся инструкции по вытягиванию системы доставки стента.

- 8. Подтвердите положение и раскрытие стента с помощью стандартных методик ангиографии. Для получения оптимальных результатов весь стенозированный артериальный сегмент следует покрыть стентом. Чтобы правильно определить оптимальный диаметр расправленного стента относительно проксимального и дистального диаметров собственной коронарной артерии, во время расправления стента следует применять рентгеноскопию. Для оптимального расправления необходимо, чтобы стент полностью контактировал со стенкой артерии. Контакт стенки стента следует проверять с помощью стандартной ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования.
- 9. Если размер раскрытого стента по-прежнему не соответствует должному диаметру сосуда, возможно, для дальнейшего расправления стента следует применить баллон большего размера. Если первоначальное ангиографическое изображение неудовлетворительное, стент можно в дальнейшем расправить с помощью низкопрофильного нерастяжимого катетера высокого давления для баллонной дилатации. Если это необходимо, сегмент со стентом следует аккуратно перекрыть выпавшим проводником во избежание разрушения геометрии стента. **Раскрытые стенты не следует оставлять с неполной дилатацией.**

ВНИМАНИЕ

При дилатации стента нельзя превышать следующие ограничения.

НОМИНАЛЬНЫЙ ДИАМЕТР СТЕНТА	ОГРАНИЧЕНИЯ ДИЛАТАЦИИ
2,25 мм	3,00 мм
2,5 мм	3,00 мм
2,75 мм	3,75 мм
3,0 мм	3,75 мм
3,5 мм	4,75 мм
4,0 мм	4,75 мм

10.7 ПРОЦЕДУРА ИЗВЛЕЧЕНИЯ

10.7.1 ВЫТЯГИВАНИЕ КАТЕТЕРА ДОСТАВКИ СТЕНТА ИЗ РАСКРЫТОГО СТЕНТА ОПИСАНО НИЖЕ.

1. Сдуйте баллон, приложив отрицательное давление на шприц-манометр. Сдувание более больших и длинных баллонов занимает больше времени (до 30 секунд), чем сдувание более маленьких и коротких. Убедитесь в сдувании баллона с помощью рентгеноскопии и подождите еще 10-15 секунд.
2. Установите шприц-манометр в положение «отрицательного» или «нейтрального» давления.
3. Установите неподвижно проводниковый катетер сразу за устьем коронарной артерии и закрепите его. Поддерживайте расположение проводника через сегмент стента.
4. Аккуратно извлеките систему доставки стента, приложив медленное и стабильное давление.
5. Убедитесь в достаточной герметизации гемостатического клапана.

Если во время вытягивания катетера доставки стента ощущается сопротивление, для улучшения сворачивания баллона выполните следующие действия.

- Еще раз наполните баллон до номинального давления.
- Повторите действия 1-5, указанные выше.

10.7.2 ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВЫТЯГИВАНИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ СТЕНТА И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РАСКРЫТИЯ СТЕНТА ОПИСАНО НИЖЕ.

1. Подтвердите положение и раскрытие стента с помощью стандартных методик ангиографии. Для получения оптимальных результатов весь стенозированный артериальный сегмент следует покрыть стентом. Чтобы правильно определить оптимальный диаметр расправленного стента относительно проксимального и дистального диаметров собственной коронарной артерии, во время расправления стента следует применять рентгеноскопию. Для оптимального расправления необходимо, чтобы стент полностью контактировал со стенкой артерии. Контакт стенки стента следует проверять с помощью стандартной ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования.
2. Если для покрытия очага поражения и области баллона необходимо более одного стента EluNIR, во избежание рестеноза просвета стенты должны перекрываться соответствующим образом.
3. Чтобы убедиться, что между стентами нет просветов, маркеры баллона второго стента EluNIR следует расположить внутри раскрытого стента до расправления.
4. Еще раз проверьте положение стента и ангиографические результаты, чтобы оценить область установки стента. Повторяйте наполнение до достижения оптимального раскрытия стента. Если необходима повторная дилатация, убедитесь, что окончательный диаметр стента соответствует должному диаметру сосуда. **Убедитесь, что стенка стента контактирует со стенкой артерии.**

10.8 ДИЛАТАЦИЯ СЕГМЕНТОВ СТЕНТА ПОСЛЕ ЕГО РАСКРЫТИЯ

1. Необходимо принять все возможные меры, чтобы исключить неполную дилатацию стента.
2. Если размер раскрытого стента по-прежнему не соответствует диаметру сосуда или если полный контакт со стенкой сосуда не достигнут, возможно, для дальнейшего расправления стента следует применить баллон большего размера. Это можно сделать с помощью низкого профиля, высокого давления и нерастяжимого катетера для баллонной дилатации. Если это необходимо, сегмент со стентом следует осторожно перекрыть выпавшим проводником во избежание разрушения геометрии стента. Баллон должен располагаться по центру стента и не выходить за пределы области, где установлен стент].

ВНИМАНИЕ

При дилатации стента нельзя превышать ограничения, указанные в разделе 10.6-9.

11 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ О ПОВТОРНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Не использовать в случае повреждения стерильного изолирующего слоя.

В случае обнаружения повреждения обращайтесь к представителю компании Medinol.

Только для одноразового применения.

Нельзя повторно использовать, обрабатывать или стерилизовать.

Безопасная утилизация.

После использования утилизируйте изделие и упаковку в соответствии с политикой медицинского учреждения, администрации и (или) местного правительства.

12 ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ПО ГАРАНТИИ И ОГРАНИЧЕНИЕ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ

Для изделий компании Medinol, описание которых содержится в настоящей публикации, не предоставляются никакие явные или косвенные гарантии, включая, помимо прочего, любые гарантии товарной пригодности или соответствия определенной цели. Ни при каких обстоятельствах компания Medinol не несет ответственности за прямые, случайные или сопутствующие убытки, кроме случаев, прямо установленных законом. Компания Medinol никого не уполномочивала, для того чтобы связать себя какими-либо заверениями или гарантиями, кроме случаев, когда здесь в прямой форме указано иное.

Описание или технические характеристики в печатных материалах компании Medinol, в том числе и в настоящем документе, предназначены только для общего описания продукции на момент производства и не выражают никаких гарантий.

Компания Medinol не несет ответственности за прямые, случайные или сопутствующие убытки, возникшие вследствие неправильного использования изделия.

EluNIR является товарным знаком компании Medinol Ltd.

На продукцию компании Medinol распространяется действие одного или нескольких патентов, находящихся на рассмотрении или выпущенных в Европе и Соединенных Штатах Америки.

OBSAH

67

POUŽITÉ SYMBOLY V ZNAČENÍ**1 OPIS PRODUKTU**

1.1 OPIS SÚČASTÍ POMÔCKY

1.2 OPIS LIEKOVEJ ZLOŽKY

2 INDIKÁCIE POUŽITIA**3 KONTRAINDIKÁCIE****4 VAROVANIA**

68

5 BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

5.1 VŠEOBECNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

5.2 PROTIDOŠŤÍČKOVÝ REŽIM

5.3 POUŽITIE VIACERÝCH STENTOV

5.4 POUŽITIE V SPOJENÍ S INÝMI POSTUPMI

5.5 BRACHYTERAPIA

5.6 POUŽITIE U ŠPECIFICKÝCH POPULÁCIÍ

5.7 CHARAKTERISTIKY LÉZIE/CIEVY

5.8 LIEKOVÉ INTERAKCIE

5.9 BEZPEČNOSTNÉ INFORMÁCIE K ZOBRAZOVANIU
MAGNETICKOU REZONANCIOU (MRI)

5.10 MANIPULÁCIA SO STENTOM

5.11 UMIESTNENIE STENTU

5.12 ODSTRÁNENIE STENTOVÉHO SYSTÉMU

69

70

6 INFORMÁCIE O LIEKU

6.1 MECHANIZMUS ÚČINKU

6.2 LIEKOVÉ INTERAKCIE

6.3 MUTAGENÉZA, KARCINOGENITA A REPRODUKČNÁ TOXICITA

7 MOŽNÉ NEŽIADUCE UDALOSTI/KOMPLIKÁCIE**8 INDIVIDUALIZÁCIA LIEČBY**

8.1 PORADENSTVO A INFORMÁCIE PRE PACIENTA

8.2 KLINICKÉ PRÍNOSY

9 AKO SA DODÁVA**10 NÁVOD NA OBSLUHU**

10.1 KONTROLA PRED POUŽITÍM

10.2 POTREBNÉ MATERIÁLY

10.3 HLÁSENIE INCIDENTOV

10.4 PRÍPRAVA

10.5 POSTUP ZAVEDENIA

10.6 POSTUP ULOŽENIA

10.7 POSTUP ODSTRÁNENIA

10.8 DILATÁCIA SEGMENTOV STENTU PO ULOŽENÍ

71

72

73

**11 PREHLÁSENIE O BEZPEČNOSTNÝCH OPATRENIACH
OPAKOVANÉHO POUŽITIA****12 VYLÚČENIE ZÁRUKY A OBMEDZENIE NÁPRAVY**

VYSVETLENIE SYMBOLOV NA ŠTÍTKOCH A BALENÍ

	Výrobca		Minimálny vnútorný priemer navádzacieho katétra
	Dátum výroby		Priemer
	Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve		Tlak v balóniku
	Pozrite si návod na použitie		Nominálny tlak
	Nepoužívajte, ak je balenie poškodené		Menovitý tlak prasknutia
	Udržiavajte v suchu		Neprekračujte menovitý tlak prasknutia
	Chráňte pred slnečným svetlom		Katalógové číslo
	Sterilizované pomocou etylénoxidu		Číslo šarže
	Nepoužívajte opakovane		Zdravotnícka pomôcka
	Spotrebujte do		Jedinečný identifikátor pomôcky
	Podmienečná bezpečnosť v prostredí MR		25 °C/77 °F s prechodnými povolenými výkyvmi do 40 °C/104 °F
	Nesterilizujte opakovane		Jednoduchý sterilný bariérový systém s dvomi ochrannými vonkajšími obalmi
	Obsahuje liečivú zložku		Jednoduchý sterilný bariérový systém s ochranným vonkajším obalom
			Jednoduchý sterilný bariérový systém
	Nie je vyrobený z prírodného kaučukového latexu		
	Nepyrogénny		

NÁVOD NA POUŽITIE

Koronárny stentový systém uvoľňujúci ridaforolimus EluNIR™

Koronárny stentový systém uvoľňujúci ridaforolimus EluNIR (EluNIR) sa dodáva sterilný len na jedno použitie.

1 OPIS PRODUKTU

Koronárny stentový systém uvoľňujúci ridaforolimus EluNIR (EluNIR™) od spoločnosti Medinol je kombinovaný produkt s pomôckou na jedno použitie/liekom zložený z nasledujúcich súčastí: koronárny stent a jeho zavádzací systém a lieková zložka (forma ridaforolimusu v polymérovej krycej zmesi). Charakteristiky stentového systému EluNIR sú opísané v tabuľke 1.

TABUĽKA 1 – OPIS PRODUKTU KORONÁRNY STENTOVÝ SYSTÉM UVOĽŇUJÚCI RIDAFOROLIMUS ELUNIR

DOSTUPNÉ DĹŽKY STENTOV (MM)	8, 12, 15, 17, 20, 24, 28, 33, 38, 44	
DOSTUPNÉ PRIEMERY STENTOV (MM)	2.25*, 2.5*, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0	
MATERIÁL STENTU	Kobalt-chrómov L-605 (CoCr) zdravotníckej úrovne, temperovaný, ASTM F90	
LIEKOVÁ ZLOŽKA	Krycia vrstva z polymérov s naloženou formou ridaforolimusu aplikovanou na celý povrch stentu v dávke približne 1,1 µg/mm2	
PRACOVNÁ DĹŽKA ZAVÁDZACIEHO SYSTÉMU	140 cm	
KONŠTRUKCIA ZAVÁDZACIEHO SYSTÉMU	Port na jednorazový prístup k inflačnému lúmenu; zárez výstupu vodiaceho drôtu (RX-Port) je umiestnený 30 cm od distálneho hrotu; navrhnutý pre vodiace drôty « 0,014" [0,36 mm]	
ZAVÁDZACÍ SYSTÉM STENTU	Rozťahateľný balónik s dvomi röntgen-kontrastnými značkami, ktoré označujú polohovanie balónika a dĺžku rozťahnutého stentu	
INFLAČNÝ TLAK BALÓNIKA	Nominálny tlak: Pre priemer 2,25 mm: 8 atm [811 kPa] Pre priemery 2,50 – 4,00 mm: 10 atm [1 013 kPa] Menovitý tlak prasknutia (RBP), pre všetky priemery: 18 atm [1 824 kPa]	
MINIMÁLNY VNÚTORNÝ PRIEMER VODIACEHO KATÉTRA	» 5 F [0,056"/1,42 mm]	
VONKAJŠÍ PRIEMER HRIADELA KATÉTRA	Proximálny	2,1 F [0,69 mm]
	Distálny	2,7 F [0,90 mm] pre produkty s dĺžkou 8 mm – 28 mm
		2,9 F [0,97 mm] pre produkty s dĺžkou 33 mm – 44 mm

* Stenty s priemerom 2,25 a 2,5 mm pre stentový systém EluNIR™ sú dostupné v dĺžke až do 33 mm.

1.1 OPIS SÚČASTÍ POMÔCKY

Pomôcka stentového systému EluNIR™ pozostáva z ridaforolimus eluujúcej súčasti koronárneho stentu vopred namontovanej na zavádzací systém RX. Stenty sú vyrobené zo zliatiny na báze kobaltu a sú potiahnuté krycou vrstvou z liečiva/polyméru, ktorá pozostáva z polyméru poly-n-butylmetakrylátu (PBMA), polyméru CarboSil® 20 55D a aktívnej farmaceutickej zložky (API) ridaforolimus. Stenty EluNIR obsahujú liekovú denzitu 1,1µg/mm2. Zavádzací systém EluNIR™ poskytuje prostriedok pre zavedenie stentu koronárnymi cievami a akonáhle je na požadovanom mieste, rozťahne stent nafúknutím balónika. Katéter má na vonkajšom povrchu distálneho drieku hydrofilný povlak.

1.2 OPIS LIEKOVEJ ZLOŽKY

Krycia vrstva na stente EluNIR™ pozostáva z polymérovej krycej zmesi [poly-n-butylmetakrylátu (PBMA) a CarboSil® 20 55D, (inaktívne zložky)], a aktívnej farmaceutickej zložky (API) ridaforolimus.

2 INDIKÁCIE POUŽITIA

Koronárny stentový systém uvoľňujúci ridaforolimus EluNIR je indikovaný na zlepšenie koronárneho lumenálneho priemeru u pacientov so symptomatickým ochorením srdca z dôvodu lézie de novo v dĺžke ≤ 42 mm v natívnych koronárnych tepnách s referenčnými priermi 2,25 mm až 4,25 mm.

3 KONTRAINDIKÁCIE

Stentovanie koronárnych tepien je všeobecne kontraindikované u nasledujúcich typov pacientov:

- pacienti, ktorým nie je možné podávať doporučenú protidoštičkovú a/alebo antikoagulačnú liečbu,
- pacienti, u ktorých bola zistená lézia brániaca úplnému nafúknutiu angioplastického balónika alebo správne umiestneniu stentu alebo zavádzacieho systému,
- pacienti s precitlivosťou alebo alergiou na aspirín, heparín, klopido-grel, tiklopidín, lieky ako ridaforolimus alebo podobné lieky alebo akékoľvek iné analógy či deriváty, polyméry, kobalt, chróm, nikel, molybdén alebo kontrastné látky.

4 VAROVANIA

- Uistite sa, že vnútorné balenie nebolo otvorené alebo poškodené. Znamenalo by to narušenie sterilnej bariéry.
- Použitie tejto pomôcky sa spája s rizikom trombózy, cievnych komplikácií a/alebo krvácania.
- Tento produkt by sa nemal použiť u pacientov, ktorí pravdepodobne nedodržia doporučenú protidoštičkovú liečbu.

5 BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

5.1 VŠEOBECNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

- Implantáciu stentu môžu vykonávať len lekári, ktorí podstúpili vhodné školenie.
- Následná opakovaná stenóza môže vyžadovať opakovanie dilatácie tepnového segmentu, v ktorom sa nachádza stent. Dlhodobé výstupy po opakovanej dilatácii stentu nie sú v súčasnosti dobre charakterizované.
- U pacientov so závažnou reakciou na kontrastnú látku by sa mali zvážiť riziká a prínosy.
- U pacientov so známou precitlivosťou na súčasti produktu (substrát stentu, polymér[yl], látka lieku) sa môže prejaviť alergická reakcia na tento implantát.
- Produkt nevystavujte a neutierajte ho organickými rozpúšťadlami ako alkohol.
- Pri ovládaní hrotu vodiaceho katétra počas zavedenia stentu, uloženia a odstránenia balónika by ste mali postupovať opatrne. Pred odstránením stentového zavádzacieho systému vizuálne skiaskopicky potvrdte úplné vyfúknutie balónika, aby ste zabránili posunu vodiaceho katétra do cievy a následnému poškodeniu tepny.
- Trombóza stentu je udalosť s nízkym výskytom, ktorá je často spojená s infarktom myokardu (IM) alebo smrťou.
- Ak sa systémy uvoľňujúce liek (DES) používajú mimo špecifikovaných indikácií použitia, výstupy u pacientov sa môžu od výsledkov klinických skúšaní EluNIR líšiť.
- V porovnaní s použitím v rámci špecifikovaných indikácií použitia môže mať použitie DES u pacientov a lézií mimo označené indikácie vrátane viac zvlnených anatomických pomerov vyššie riziko nežiaducich udalostí vrátane trombózy stentu, embolizácie do stentu, IM alebo smrti.

5.2 PROTIDOŠTIČKOVÝ REŽIM

Duálna protidoštičková liečba (DAPT) pomocou kombinovanej liečby aspirínom s doštičkovým inhibítorom P2Y12 preukázala po perkutánnom koronárnom zákroku (PCI) zníženie rizika trombózy stentu a ischemických srdcových udalostí, zároveň však zvyšuje riziko krvácajúcich komplikácií.

Po zákroku sa musí predpísať inhibítor P2Y12 (t. j. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), aby sa znížilo riziko trombózy. Aspirín sa musí podávať súčasne s inhibítorom P2Y12 a potom pokračovať v podávaní neobmedzene, aby sa naďalej znížilo riziko trombózy.

Ideálne trvanie liečby DAPT (konkrétne inhibítor doštičiek P2Y12 spolu s aspirínom) po implantácii DES nie je známe a trombóza DES sa napriek trvajúcej liečbe môže objaviť. Je dôležité, aby pacient po zákroku dodržiaval protidoštičkové odporúčania.

Dôrazne sa odporúča, aby ošetrojúci lekár vzal do úvahy odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre protidoštičkovú liečbu, ako aj odporúčania PCI spoločností AHA/ACC/SCAI pre obdobie pred zákrokom a po ňom na zníženie rizika trombózy.

U vybraných pacientov s vyšším rizikom krvácania môže byť racionálnym riešením prerušenie alebo vysadenie liečby inhibítorom P2Y12 po 3 mesiacoch.

Rozhodnutia o trvaní liečby DAPT je najvhodnejšie vykonať individuálne a mali by zahŕňať klinické posúdenie, zhodnotenie pomeru prínosu/rizika a zdravotný stav pacienta.

Predčasné ukončenie alebo prerušenie predpísanej protidoštičkovej liečby môže mať za následok vyššie riziko trombózy stentu, IM alebo smrti.

5.3 POUŽITIE VIACERÝCH STENTOV

Vystavenie pacienta lieku a polymérom zodpovedá počtu a celkovej dĺžke implantovaných stentov. V pivotných klinických skúšaniach EluNIR bola celková dĺžka stentov u účastníka obmedzená na 100 mm.

5.4 POUŽITIE V SPOJENÍ S INÝMI POSTUPMI

Bezpečnosť a účinnosť súčasného použitia mechanických aterektomických pomôcok (smerových aterektomických katétrov, rotačných aterektomických katétrov) alebo laserových angioplastických katétrov s implantáciou stentu EluNIR nebola preukázaná.

5.5 BRACHYTERAPIA

Bezpečnosť a účinnosť stentu EluNIR nebola hodnotená u pacientov s predchádzajúcou brachyterapiou cieľovej lézie alebo brachyterapiou v stente súvisiacou s restenózou.

5.6 POUŽITIE U ŠPECIFICKÝCH POPULÁCIÍ

5.6.1 TEHOTENSTVO

Stent EluNIR nebol testovaný u tehotných žien a u mužov plánujúcich počatie detí. Účinky na vyvíjajúci sa plod neboli skúmané. Pred implantáciou stentu EluNIR je potrebné začať s účinnou antikoncepciou a pokračovať v nej jeden rok po implantácii. Riziká a účinky na reprodukciu nie sú v súčasnosti známe, aj keď neexistuje žiadna kontraindikácia.

5.6.2 DOJČENIE

Rozhodnutie o ukončení dočenia pred implantáciou stentu by sa malo vykonať s ohľadom na nutnosť stentu u matky.

5.6.3 PEDIATRICKÉ POUŽITIE

Bezpečnosť a účinnosť stentu EluNIR nebola u pediatrických účastníkov preukázaná. Použitie koronárneho stentového systému uvoľňujúceho ridaforolimus EluNIR (EluNIR) nie je v pediatrickej populácii doporučené.

5.6.4 GERIATRICKÉ POUŽITIE

Bezpečnosť a účinnosť stentu EluNIR v klinických štúdiách preukázala, že sa stent môže použiť u geriatrického účastníka bez horného obmedzenia veku.

5.7 CHARAKTERISTIKY LÉZIE/CIEVY

Bezpečnosť a účinnosť stentu EluNIR nebola preukázaná u účastníkov s nasledujúcimi klinickými podmienkami:

- okluzívny trombus a/alebo trombus vyžadujúci trombektómiu v cieľovej cieve,
- referenčné priemery cievy v koronárnej tepny < 2,25 mm alebo > 4,25 mm,
- nechránené lézie hlavnej ľavostrannej koronárnej tepny ≥ 30 % alebo plánovaná intervencia nechránenej hlavnej ľavostrannej koronárnej tepny,
- lézie v ostii prednej medzikomorovej tepny (LAD) alebo v ramus circumflexus (LCX) (stentovanie akéhokoľvek segmentu s prítomnou chorobou do 5 mm od nechránenej hlavnej ľavostrannej koronárnej tepny),
- plánované stentovanie lézií vo viac ako dvoch (2) veľkých koronárnych tepnách (t. j. dve z LAD, LCX, RCA (pravá koronárna tepna)) a ich príslušných vetiev (ramus intermedius je definovaný ako vetva LCX),
- plánované stentovanie viac ako dvoch lézií v cieve (dve lézie, ktoré sú oddelené vzdialenosťou menej ako 10 mm a ktoré je možné prekryť jedným stentom, sú považované za jednu léziu),
- lézie v bifurkácii s plánovanou implantáciou duálneho stenta,
- nedávno prekonaný akútny infarkt myokardu (STEMI),
- stentovanie lézie z dôvodu restenózy DES.

5.8 LIEKOVÉ INTERAKCIE

Pozrite si časť 6.2 – Informácie o lieku, liekové interakcie

Je známe, že niekoľko liekov ovplyvňuje metabolizmus ridaforolimusu, a môžu sa vyskytnúť iné liekové interakcie. Ridaforolimus je známym substrátom pre cytochróm P4503A4 (CYP3A4) aj P-glykoprotein (Pgp). Absorpciu a následnú elimináciu ridaforolimusu môžu ovplyvniť lieky, ktoré tieto dráhy ovplyvňujú. U stentu EluNIR neboli vykonané formálne štúdie liekovej interakcie (pozrite si časť 6.2 – Informácie o lieku, liekové interakcie) kvôli obmedzenému systémovému vystaveniu ridaforolimusu, ktorý sa zo stentu EluNIR uvoľňuje. Preto sa musí pri rozhodovaní o umiestnení stentu EluNIR u pacienta užívajúceho liek so známou interakciou s ridaforolimusom alebo pri zvažovaní začatia liečby takýmto liekom u pacienta s nedávnou aplikáciou stentu EluNIR dôsledne zvážiť potenciál systémových aj lokálnych liekových interakcií v stene cievy.

5.9 BEZPEČNOSTNÉ INFORMÁCIE K ZOBRAZOVANIU MAGNETICKOU REZONANCIOU (MRI)



Neklinické testovanie preukázalo, že je stent EluNIR podmienene bezpečný v prostredí MR, ak sa jedná o jeden stent alebo prekryvajúce stenty s dĺžkou až do 120 mm. Pacienta s implantátom z tejto skupiny je možné bezpečne snímať v systéme MR, ktorý spĺňa nasledujúce podmienky:

- len statické magnetické pole s výkonom 1,5 Tesla a 3 Tesla,
- maximálne priestorové gradientové magnetické pole 3 000 gauss/cm (30 T/m) alebo menej,
- maximálna priemerná špecifická rýchlosť absorpcie celého tela (SAR) udávaná systémom MR 2 W/kg v bežnom prevádzkovom režime.

Pri dodržaní definovaných snímacích podmienok sa očakáva maximálne zvýšenie teploty produkované stentom EluNIR 3 °C po 15 minútach nepretržitého snímania (t. j. na pulznú sekvenciu).

Pri neklinickom testovaní sa snímkový artefakt spôsobený stentom EluNIR šíri do približne 8 mm od tohto stentu EluNIR, ak je zobrazený gradientnou echo pulznou sekvenciou a systémom MR s výkonom 3 Tesla. Artefakt zakrýva lúmen pomôcky.

5.10 MANIPULÁCIA SO STENTOM

- **Každý stent je určený len na jedno použitie.** Túto pomôcku nesterilizujte ani nepoužívajte opakovane. Všimnite si dátum „Spotrebujte do“ (expirácia) na štítku produktu.
- **Fóliový váčik nie je sterilnou bariérou.** Vnútrotný hlavný váčik vo fóliovom váčiku tvorí sterilnú bariéru. **Len obsah vnútorného sterilizačného váčika môžete považovať za sterilný. Vonkajší povrch vnútorného sterilizačného váčika NIE je sterilný.**
- **Stent neodstraňujte zo zavádzacieho systému.** Odstránenie môže poškodiť stent a/alebo viesť k embolizácii stentu. Tieto súčasti sú určené na používanie spoločne ako systém.
- Zavádzací systém nepoužívajte v spojení s inými stentami.

- Venujte zvýšenú pozornosť, aby ste nemanipulovali alebo nenarušili stent na balóniku, najmä pri vyberaní zavádzacieho systému z obalu, umiestňovaní na vodiaci drôt a posunovaní cez rotačný adaptér hemostatického ventilu a rozbočovač vodiaceho katétra. Manipuláciou, napr. točením namontovaného stentu v prstoch, sa môže uvoľniť stent od balónika zavádzacieho systému a spôsobiť odpojenie.

- Pri zavádzaní katétra na vodiaci drôt poskytnite segmentom hriadeľa dostatočnú podporu.

- **So stentom nemanipulujte, nedotýkajte sa ho a nezaobchádzajte s ním pomocou prstov,** mohlo by to spôsobiť poškodenie krycej vrstvy, kontamináciu alebo odpojenie stentu od zavádzacieho balónika.

- Používajte len vhodné média na nafúknutie balónika (pozrite si časť 10.4.3 – *Návod na obsluhu, Príprava zavádzacieho systému*). Na nafúknutie balónika nepoužívajte vzduch ani iné plynné médium, mohlo by to spôsobiť nerovnomerné rozťahnutie a ťažkosti pri uložení stentu.

5.11 UMIESTNENIE STENTU

5.11.1 PRÍPRAVA STENTU

- **Zavádzací systém nepripravujte ani vopred nenafukujte pred uložením stentu iným spôsobom, ako je určené.** Používajte metódu na čistenie balónika opísanú v časti 10.4.3 – *Návod na obsluhu, Príprava zavádzacieho systému*.
- **Pri vsunutí zavádzacieho systému do cievy nevytvárajte na zavádzacom systéme podtlak.** Mohlo by to spôsobiť odpojenie stentu od balónika.
- Na uľahčenie vsunutia závädzacieho systému stentu používajte vodiace katétre s vhodnými veľkosťami lúmenu (pozri si časť 1.0 – *Opis produktu*).

5.11.2 IMPLANTÁCIA STENTU

- Rozhodnutie o predbežnej dilatácii lézie balónikom vhodnej veľkosti by malo byť založené na charakteristikách pacienta a lézie. Prvotné klinické štúdie EluNIR preukázali, že priame stentovanie so stentami EluNIR v podmienkach reálneho prostredia je bezpečný u pacientov s jednou liečenou léziou, ktorí nepodstúpili stupňový zákrok.
- Stent neroztahujte, ak nie je správne umiestnený v cieve (pozrite si časť 5.12 – *Bezpečnostné opatrenia, Odstránenie stentového systému*).
- Implantácia stentu môže viesť k disekcii cievy distálne a/alebo proximálne od stentovanej časti a môže spôsobiť akútne uzatvorenie cievy, čo si vyžaduje ďalšiu intervenciu (bypass štepu koronárnej tepny (CABG), dodatočnú dilatáciu, umiestnenie ďalších stentov alebo iné).
- Pri liečení viacerých lézií zvážte stentovanie najprv distálnej lézie a následne stentovanie lézie proximálnej. Stentovanie v tomto poradí vylučuje nutnosť prekriženia proximálneho stentu pri umiestnení distálneho stentu a znižuje možnosť uvoľnenia proximálneho stentu.
- Dodatočné rozťahnutie uloženého stentu môže spôsobiť disekciu obmedzujúcu prietok. To sa môže riešiť implantáciou ďalšieho stentu. Ak sa implantuje viacero stentov, konce by sa mali mierne prekryvať.
- Umiestnenie stentu môže ohroziť priechodnosť vedľajšej vetvy.
- **Neprekračujte menovitý tlak prasknutia (RBP), ktorý je označený na štítku produktu.**
- Počas nafúknutia sa musia tlaky balónika monitorovať. Aplikácia vyšších tlakov, ako sú tlaky špecifikované na štítku produktu, môže mať za následok prasknutie balónika s možným poškodením a disekciou tepny. Vnútrotný priemer stentu by sa mal približovať 1,1-násobku referenčného priemeru cievy.
- Neroztiahnutý stent sa môže zasunúť do vodiaceho katétra len jedenkrát. Neroztiahnutý stent by sa nemal znovu zavádzať do tepny po tom, ako bol vtiiahnutý späť do vodiaceho katétra. Nevykonávajte následný pohyb dovnútra a von cez distálny koniec vodiaceho katétra, pretože pri vtiahnutí neuloženého stentu späť do vodiaceho katétra môže dôjsť k poškodeniu stentu.
- Ak **ucítite odpor kedykoľvek** pri vstupe do lézie alebo pri vyberaní implantácie predbežného stentu, odstráňte systém podľa pokynov v časti 5.12 – *Bezpečnostné opatrenia, Odstránenie stentového systému*.
- Metódy vyberania stentu (napr. pomocou dodatočných drôtov, slučiek a/alebo kliešťov) môžu mať za následok dodatočné poranenie koronárnych ciev a/alebo miesta vstupu do cievy. Komplikácie môžu zahŕňať krvácanie, hematóm, pseudoaneurysmu alebo perforáciu cievy.
- Balónik zavádzacieho systému stentu je dostatočne pevný na to, aby rozťahol stent bez prasknutia. Napriek tomu môže obvodová trhlina balónika distálne od stentu a pred úplným rozťahnutím stentu spôsobiť uchytenie stentu k balóniku, čo si vyžaduje chirurgické odstránenie. V prípade prasknutia balónika sa musí balónik vytiahnuť a ak je to potrebné, sa musí na vodiacom drôte vymeniť dilatačný katéter, aby sa rozťahnutie stentu dokončilo.
- Uistite sa, že stentovaná oblasť zakrýva celú léziu/miesto disekcie a že nie sú medzi stentami prítomné medzery.
- Katéter neotáčajte o viac ako jednu (1) celú otočku.
- Ak vkladáte katéter opakovane, lúmen vodiaceho drôtu pred opätovným vložením prepláchnite.

5.12 ODSTRÁNENIE STENTOVÉHO SYSTÉMU

5.12.1 ODSTRÁNENIE ZAVÁDZACIEHO SYSTÉMU STENTU PRED ULOŽENÍM STENTU

Ak je pred uložením stentu potrebné odstrániť stentový systém, uistite sa, aby mali vodiaci katéter a zavádzací systém stentu zarovnané osi, a opatrne vtiahnite zavádzací systém stentu do vodiaceho katétra. Ak kedykoľvek pri vťahovaní stentu smerom do vodiaceho katétra ucítite nezvyčajný odpor, zavádzací systém stentu a vodiaci katéter odstráňte ako jeden celok. Vykonávajte to pod priamou vizualizáciou pomocou skiaskopie.

5.12.2 VYTIAHNUTIE ZAVÁDZACIEHO SYSTÉMU STENTU Z ULOŽENÉHO STENTU

1. Balónik vyfúknete potiahnutím do negatívnej polohy na inflačnej pomôcke. Väčšie a dlhšie balóniky vyžadujú viac času (až 30 sekúnd) pri vyfukovaní oproti menším a kratším balónikom. Skioskopicky potvrdte vyfúknutie balónika a počkajte ešte 10 – 15 sekúnd.
2. Inflačnú pomôcku nastavte do polohy „negatívneho“ alebo „neutrálneho“ tlaku.
3. Polohu vodiaceho katétra stabilizujte tesne za ústím koronárnej tepny a ukotvite na mieste. Udržujte umiestnenie vodiaceho drôtu v segmente stentu.
4. Zavádzací systém stentu jemne odstráňte pomalým a stabilným tlakom.
5. Potvrdte primerané tesnenie hemostatického ventilu.

Pokud během vytahování zaváděcího systému pocítíte odpor, použijte následující kroky ke zlepšení převínutí balónku:

- Balónik znovu nafúknite na nominálny tlak.
- Zopakujte kroky 1 až 5 uvedené vyššie.

Nedodržanie týchto krokov a/alebo použitie nadmernej sily na zavádzací systém môže mať za následok stratu alebo poškodenie súčastí stentu a/alebo zavádzacieho systému.

Ak je potrebné udržať polohu vodiaceho drôtu pre následný vstup do tepny/lézie, ponechajte vodiaci drôt na mieste a odstráňte všetky ostatné súčasti systému.

Metódy vyberania stentu (t. j. dodatočné drôty, slučky a/alebo kliešte) môžu mať za následok dodatočné poranenie koronárnych ciev a/alebo miesta vstupu do cievy. Komplikácie môžu okrem iných zahŕňať krvácanie, hematóm, pseudoaneurizmu alebo perforáciu ciev.

5.13 PO ZÁKROKU

- Pri prekřížení novo zavedeného stentu s intravaskulárnym ultrazvukovým (IVUS) katétrom, koronárnym vodiacim drôtom, katétrom optickej koherentnej tomografie (OCT), balónikovým katétrom alebo zavádzacím systémom starostlivo dbajte na to, aby ste nenarušili umiestnenie, priloženie a geometriu stentu.
- Následná dilatácia: Vykonajte všetky opatrenia, aby ste zaistili, že stent nie je nedostatočne dilatovaný. Ak uložený stent nie je úplne priložený k stene ciev, stent sa môže ďalej rozťahnuť balónikom s väčším priemerom, ktorý je o niečo kratší (približne 2 mm) ako stent. Následnú dilatáciu je možné vykonať pomocou nízko profilového, vysokotlakového nepoddajného balónikového katétra. Balónik by nemal presahovať mimo stentovanú oblasť. Na následnú dilatáciu nepoužívajte zavádzací balónik stentu.
- Po zákroku sa musí podať protidoštičková liečba (pozri si časť 5.2 – Bezpečnostné opatrenia, *Protidoštičkovy režim*). Pacientov, ktorí vyžadujú predčasné ukončenie protidoštičkovej liečby (napr. sekundárne pri aktívnom krvácaní), je nutné starostlivo monitorovať na vylúčenie srdcových príhod. Podľa zváženia ošetrojúceho lekára pacienta by sa mala čo najskôr obnoviť protidoštičková liečba.
- Ak sa u pacienta vyžaduje zobrazenie, pozrite časť 5.9 – *Bezpečnostné opatrenia, Zobrazenie magneticou rezonanciou (MRI)*.

6 INFORMÁCIE O LIEKU

6.1 MECHANIZMUS ÚČINKU

Mechanizmus, akým stent EluNIR zabraňuje rastu neointimy, ako bolo pozorované v preklinických a klinických štúdiách, nebol stanovený. Na bunkovej úrovni zabraňuje ridaforolimus proliferácii buniek stimulovanej rastovým faktorom. Na molekulárnej úrovni tvorí ridaforolimus komplex s cytoplazmatickým proteínom FKBP-12 (proteín viažuci FK 506). Tento komplex sa viaže a narušuje funkciu FKBP-12 proteínu spojeného s rapamycínom (FRAP), tiež známeho ako cieľ rapamycínu u cicavcov (mTOR), čím vedie k inhibícii bunkového metabolizmu, rastu a proliferácii zastavením bunkového cyklu v neskorej G1 fáze.

6.2 LIEKOVÉ INTERAKCIE

Ridaforolimus je vo veľkej miere metabolizovaný cytochrómom P4503A4 (CYP3A4) v pečeni a je substrátom pre vzájomný transportér P-glykoproteín (PgP). Absorpciu a následnú elimináciu ridaforolimusu preto môžu ovplyvniť lieky, ktoré tiež ovplyvňujú dráhy CYP3A4 a PgP. U stentu EluNIR neboli vykonané formálne štúdie liekovej interakcie kvôli obmedzenému systémovému vystaveniu ridaforolimusu, ktorý sa z EluNIR uvoľňuje. Pri rozhodovaní o umiestnení stentu EluNIR u účastníka užívajúceho liek so známou interakciou s ridaforolimusom sa však musí zvážiť potenciál systémových aj lokálnych liekových interakcií v stene cievy.

Ridaforolimus môže pri predpise ako perorálny liek interagovať s inhibítormi CYP3A4/PgP alebo induktormi CYP3A4/PgP. Lieky, ktoré sú silné inhibítory CYP3A4 alebo PgP, môžu in vivo znížiť metabolizmus ridaforolimusu. Preto môže súčasné podanie silných inhibítorov CYP3A4 alebo PgP zvýšiť koncentrácie ridaforolimusu v krvi. Lieky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4 alebo PgP môžu zvýšiť metabolizmus ridaforolimusu in vivo, čo môže mať za následok znížené koncentrácie ridaforolimusu v krvi.

6.3 MUTAGENÉZA, KARCINOGENITA A REPRODUKČNÁ TOXICITA

6.3.1 MUTAGENÉZA

Mutagénny potenciál stentu EluNIR bol hodnotený v troch oddelených testoch u baktérií a cicavčích buniek. Potenciál reverzných mutácií u kmeňov *S. typhimurium* a *E. coli* bol hodnotený in vitro štandardným Amesovým testom. Na zhodnotenie in vitro potenciálu k indukcii dopredných mutácií lokusu thymidínkinázy (Tk) sa tiež použili bunky myšieho lymfómu L5178Y/Tk+/- . Potenciálne klastogénne účinky stentu EluNIR sa nakoniec stanovili in vivo pomocou myšieho mikronukleárneho testu. V týchto štúdiách sa nezistil žiadny dôkaz mutagénneho potenciálu.

6.3.2 KARCINOGENITA

Formálne testovanie karcinogenity nebolo u stentu EluNIR vykonané. Karcinogénny potenciál stentu EluNIR je na základe obmedzeného obdobia uvoľňovania ridaforolimusu, typov a množstiev prítomných materiálov a priaznivých výstupov a výsledkov testovania mutagenézy minimálny.

6.3.3 REPRODUKČNÁ TOXICITA

Formálne testovanie reprodukčnej toxicity nebolo u stentu EluNIR vykonané. Reprodukčný potenciál stentu EluNIR je na základe obmedzeného obdobia uvoľňovania ridaforolimusu, typov a množstiev prítomných materiálov a priaznivých výstupov minimálny.

7 MOŽNÉ NEŽIADUCE UDALOSTI/KOMPLIKÁCIE

Nižšie uvádzame zoznam možných nežiaducich účinkov (napr. komplikácií) spojených s použitím koronárneho stentového systému uvoľňujúceho ridaforolimus EluNIR.

Nežiaduce udalosti, ktoré môžu byť spojené s perkutánnymi koronárnymi a liečebnými postupmi, kde sa používajú koronárne stenty v natívnych koronárnych artériách, zahŕňajú okrem iných:

- akútny infarkt myokardu,
- alergickú reakciu alebo precitlivosť na súčasti stentu alebo kontrastné látky,
- aneuryzmu,
- angínu pectoris,
- distálne embolusy,
- endokarditídu,
- horúčku alebo pyrogénne reakcie,
- hypertenziu,
- hypotenziu,
- infekcie,
- kardiálny šok,
- komorovú fibriláciu,
- komplikácie miesta vstupu*,
- komplikácie týkajúce sa koronárnych tepien**,
- kompresiu stentu,
- krvavé komplikácie, ktoré môžu vyžadovať transfúzie alebo chirurgickú reparáciu,
- mŕtvicu/cerebrovaskulárnu príhodu (CVA)/prechodný ischemický atak (TIA),
- myokardiálnu ischémiu,
- nesprávne umiestnenie/posun/embolizáciu stentu,
- nevoľnosť a zvracanie,
- nutnosť CABG – akútny alebo neakútny,
- objemové preťaženie.

* Zahŕňa arteriovenóznú fistulu, hematóm, infekciu, poranenie nervu, bolesť, periférnu ischémiu, flebitídu, pseudoaneurizmu

** Zahŕňa náhly uzáver, disekciu, embóliu, poranenie, perforáciu, prasknutie/posun plaku, restenózu, prasknutie, krč, trombozu, úplnú oklúziu

Vystavenie pacienta ridaforolimusu priamo súvisí s celkovou dĺžkou implantovaných stentov. Skutočné vedľajšie účinky/komplikácie, ktoré môžu byť spojené s používaním ridaforolimusu v prostredí stentov uvoľňujúcich liečivo (DES), nie sú úplne známe. Nežiaduce udalosti spojené intravenóznou injekciou ridaforolimusu u ľudí môžu okrem iných zahŕňať udalosti uvedené nižšie. Tieto udalosti sú založené na skúsenostiach s liekom v onkologicky založených skúšaníach fázy I/II vykonávaných spoločnosťami Merck Sharp & Dohme Corp. a Ariad Pharmaceuticals Inc. Systémové vystavenie v reprezentatívnych štúdiách fázy I bolo v koncentráciách, ktoré sú 150-krát vyššie, ako sa očakávalo v stentu EluNIR.

Potenciálne nežiaduce udalosti (AE) a nežiaduce udalosti spojené s liekom (ADE) pri systémovom vystavení ridaforolimusu:

- anémia,
- nechutenstvo,
- alopecia,
- zvýšená aspartátaminotransferáza,
- kreatínfosfokináza v krvi,
- zvýšená alkalická fosfatáza v krvi,
- zápcha,
- dehydratácia,
- hnačka,
- dysgeuzia,
- akneiformná dermatitída,
- febrilná neutropénia,
- únava,
- hyperglykémia,
- hypertriglyceridémia,
- hypokalémia,
- hypercholesterolémia,
- hypofosfatémia,
- leukopénia,
- zápal sliznice,
- nevoľnosť,
- ochorenie nechťov,
- pneumónia,
- pneumonitída,
- pyrexia,
- pruritus,
- parestézia,
- akútne zlyhanie obličiek,
- vyrážka,
- stomatitída,
- trombocytopenia,
- zvracanie,
- úbytok hmotnosti.

Môžu sa vyskytnúť iné potenciálne nežiaduce udalosti, ktoré nie sú v súčasnosti predvídateľné.

8 INDIVIDUALIZÁCIA LIEČBY

U každého pacienta by sa mali pred použitím stentového systému EluNIR zvážiť riziká a prínosy. Hodnotené faktory výberu pacienta by mali zahŕňať posúdenie rizika dlhodobej protidoštičkovej liečby. Stentovaniu sa vo všeobecnosti vyhýbame u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania (napr. pacienti s nedávnou aktívnou gastritídou alebo vredovou chorobou žalúdka), u ktorých by bola kontraindikovaná antikoagulačná liečba.

V kombinácii so stentom EluNIR by sa mali používať protidoštičkové lieky. Pozrite tiež časť 5.2 – *Bezpečnostné opatrenia, Protidoštičkový režim*, časť 5.6 – *Bezpečnostné opatrenia, Použitie u špeciálnych populácií* a časť 5.7 – *Bezpečnostné opatrenia, Charakteristiky lézie/ciev*.

Mali by sa preskúmať stavy v predchorobí, ktoré zvyšujú riziko zlých počiatočných výsledkov alebo riziká akútneho odoslania na bypass operáciu (diabetes mellitus, zlyhanie obličiek a závažná obezita).

8.1 PORADENSTVO A INFORMÁCIE PRE PACIENTA

Lekári by mali pri poskytovaní poradenstva pacientom o tomto produkte zvážiť nasledujúce skutočnosti:

- prebrať riziká spojené s umiestnením stentu,
- prebrať riziká spojené so stentom uvoľňujúcim ridaforolimus,
- prebrať riziká predčasného ukončenia protidoštičkovej liečby,
- prebrať riziká neskorkej trombózy stentu pri použití DES u podskupín pacientov s vyšším rizikom,
- prebrať problematiku rizika/prínosu u daného pacienta,
- prebrať zmenu aktuálneho životného štýlu tesne po zákroku a v dlhodobom horizonte.

8.2 KLINICKÉ PRÍNOSY

Stentový systém EluNIR™ vykazoval vynikajúce klinické výsledky na základe nízkych mier výskytu trombózy stentu a zlyhania cieľových lézií (TLF) a po 12 mesiacoch nebol horší než iná pomôcka uvedená na trh, stent Resolute od spoločnosti Medtronic, v širokej populácii bez bezpečnostných signálov spôsobujúcich obavy identifikovaných v dostupných klinických údajoch.

9 AKO SA DODÁVA

Sterilná - Táto pomôcka sa dodáva sterilizovaná plynom etylénoxidu a je nepyrogénna. Je určená len na jedno použitie. Nesterilizujte opakovane. Nepoužívajte, ak je balenie otvorené alebo poškodené. Použite pred uplynutím dátumu expirácie (dátum „Spotrebujte do“).

Obsah - Jeden (1) koronárny stentový systém uvoľňujúci ridaforolimus EluNIR; jeden (1) preplachovací nástroj (pripojený na koronárnu obrúčku s nástavcom luer); jedna (1) karta implantátu stentu.

Skladovanie - Skladujte na suchom, tmavom a chladnom mieste. Nevyberajte zo škafule, kým nie je pripravený na použitie. Skladujte pri teplote do 25 °C (77 °F) s prechodnými povolenými výkyvmi do 40 °C (104 °F).

10 NÁVOD NA OBSLUHU

10.1 KONTROLA PRED POUŽITÍM

Pred otvorením starostlivo skontrolujte sterilné balenie a skontrolujte, či nie je poškodená sterilná bariéra (sterilný vächik).

Nepoužívajte, ak bola narušená celistvosť sterilného balenia.

- Nepoužívajte po uplynutí dátumu „Spotrebujte do“.
- Trhnutím otvoru fóliový vächik a vyberte vnútorný vächik.

POZNÁMKA

Vonkajší povrch vnútorného sterilizačného vächika NIE je sterilný.

Otvorte vnútorný sterilizačný vächik a podajte alebo nechajte produkt vypadnúť do sterilného poľa pomocou aseptickkej metódy.

- Pred použitím stentového systému EluNIR starostlivo vyberte systém z balenia a skontrolujte, či nie sú prítomné zahnutia, stočenia a iné poškodenie. Overte, že stent nepresahuje za röntgen-kontrastné značky balónika. **Nepoužívajte, pokiaľ si všimnete akékoľvek vady.** So stentom však nemanipulujte, nedotýkajte sa ho a nezaobchádzajte s ním pomocou prstov, mohlo by to spôsobiť poškodenie krycej vrstvy, kontamináciu alebo odpojenie stentu od zavádzacieho balónika.

POZNÁMKA

Ak sa kedykoľvek počas používania stentového systému EluNIR RX zahne alebo stočí proximálny hriadeľ z nerezovej ocele, katéter nepoužívajte.

10.2 POTREBNÉ MATERIÁLY

Nižšie je uvedený zoznam materiálov potrebných pre zákrok:

- Vhodný vodiaci katéter [katétre]. Pozrite si tabuľku 1 – *Opis produktu koronárny stentový systém uvoľňujúci ridaforolimus EluNIR*,
- 2 – 3 striekačky (10 – 20 ml),
- 1 000 u/500 ml sterilný heparinizovaný normálny fyziologický roztok (HepNS),
- 0,014" [0,36 mm] x 175 cm (minimálna dĺžka) vodiaci drôt,
- rotačný hemostatický ventil,
- kontrastná látka riedená v pomere 1 : 1 s heparinizovaným normálnym fyziologickým roztokom,
- inflačná pomôcka,
- katéter na dilatáciu pred uložením,
- trojcestný uzatvárací kohútik,
- momentová pomôcka,
- zavádzač vodiaceho drôtu,
- vhodné tepné puzdro,
- vhodné antikoagulačné a protidoštičkové lieky.

10.3 HLÁSENIE INCIDENTOV

V prípade závažného incidentu súvisiaceho s pomôckou EluNIR™ kontaktujte, prosím, spoločnosť Medinol na adrese **complainthandling@medinol.com** a nahláste to miestnemu zdravotnému úradu..

10.4 PRÍPRAVA

10.4.1 ODSTRAŇOVANIE OBALU

POZNÁMKA

Fóliový váčik nie je sterilnou bariérou. Vnútorný hlavný vak (sterilizačný váčik) vo fóliovom váčiku tvorí sterilnú bariéru. Len obsah vnútorného váčiku môžete považovať za sterilný. Vonkajší povrch vnútorného sterilizačného váčika NIE je sterilný.

- Opatrne vyberte zavádzací systém z jeho ochrannej trubičky na prípravu zavádzacieho systému. Ak používate systém rýchlej výmeny (RX), počas odstraňovania neohýbajte a netočte hypotubou.
- Odstraňte trih produktu a ochranné puzdro stentu tak, že uchopíte katéter tesne proximálne od stentu (v mieste pripojenia proximálneho balónika) a druhou rukou uchopíte chránič stentu a jemne ho distálne vytiahnete. Ak pri odstraňovaní trhá produkt a puzdra stentu počítate neobvyklý odpor, tento produkt nepoužívajte a vymeňte ho. Postupujte podľa postupu vrátenia nepoužitej pomôcky.

10.4.2 PREPLACH LÚMENU VODIACEHO DRÔTU

Lúmen vodiaceho drôtu prepláchnite pomocou roztoku HepNS s použitím preplachovacieho nástroja dodaného s produktom. Vložte preplachovací nástroj do špičky katétra a preplachujte, kým tekutina neopustí výstupný zárez vodiaceho drôtu.

POZNÁMKA

Pri preplachovaní lúmenu vodiaceho drôtu sa vyhnite manipulácii so stentom, pretože to môže narušiť umiestnenie stentu na balóniku.

10.4.3 PRÍPRAVA ZAVÁDZACIEHO SYSTÉMU

- Prípravte si inflačnú pomôcku/striekačku so zriedeným kontrastným médiom.
- Pripojte inflačnú pomôcku/striekačku na uzatvárací kohútik; pripevnite ho k inflačnému portu produktu. Pri pripájaní inflačnej pomôcky/striekačky neohýbajte hypotubu produktu.
- Zavádzací systém orientujte zvislo so špičkou nadol.
- Otvorte uzatvárací kohútik k zavádzaciemu systému; zatiahnite do negatívnej polohy na 30 sekúnd a potom ho uvoľníte do neutrálnej polohy na naplnenie kontrastom.
- Zatvorte uzatvárací kohútik k zavádzaciemu systému; vypustíte z inflačnej pomôcky/striekačky všetok vzduch.
- Zopakujte kroky 3 až 5, pokým nevytlačíte všetok vzduch. Ak pretrvávajú bubliny, produkt nepoužívajte.
- Ak ste použili striekačku, pripojte pripravenú inflačnú pomôcku k uzatváraciemu kohútiku.
- Otvorte uzatvárací kohútik k zavádzaciemu systému.
- Ponechajte v neutrálnej polohe.

POZNÁMKA

Pri vsunutí zavádzacieho systému do cievy nevytvárajte na zavádzacom systéme podtlak. Mohlo by to spôsobiť odpojenie stentu od balónika.

POZNÁMKA

Ak v hriadeľi vidíte vzduch, zopakujte časť 10.4.3 – *Návod na obsluhu, Príprava zavádzacieho systému*, kroky 3 až 5, aby ste zabránili nerovnomernému rozťahnutiu stentu.

10.5 POSTUP ZAVEDENIA

- Prípravte miesto cievného prístupu štandardným postupom.
- Rozhodnutie o predbežnej dilatácii lézie balónikom vhodnej veľkosti sa musí opierať o charakteristiky pacienta a lézie. **Ak vykonávate predbežnú dilatáciu**, obmedzte pozdĺžnu dĺžku predbežnej dilatácie balónikom PTCA, aby ste zabránili tvorbe oblasti poranenia cievy, ktorá je mimo ohraničenia stentu EluNIR.

- Pri dlhých léziách zvolte veľkosť stentu podľa priemeru najdistálnejšej časti cievy.

POZNÁMKA

Ak u tesných lézií volíte medzi dvoma priermi stentu, zvolte stent s menším priemerom a nafúknite ho.

- Na inflačnej pomôcke pripojenej k zavádzaciemu systému udržiavajte neutrálny tlak. Čo najširšie otvorte rotačný hemostatický ventil.
- Založte zavádzací systém na proximálnu časť vodiaceho drôtu, pričom udržiavajte polohu vodiaceho drôtu naprieč cieľovou léziou.
- Zavádzací systém opatrne zasuňte do vodiaceho katétra a cez vodiaci drôt do cieľovej lézie. Ak používate systém rýchlej výmeny (RX), uistite sa, že je hypotuba narovnaná. Pred zavedením stentového systému do koronárnej tepny zaistite stabilitu vodiaceho katétra.

POZNÁMKA

Ak pocítite pred vsunutím stentu z vodiaceho katétra neobvyklý odpor, netlačte naň. Odpor môže znamenať problém a použitie nadmernej sily môže mať za následok poškodenie alebo odpojenie stentu. Udržiavajte umiestnenie vodiaceho drôtu nad léziou a odstráňte zavádzací systém a vodiaci katéter ako celok.

- Zavádzací systém zasuňte cez vodiaci drôt do cieľovej lézie za priamej skiaskopickej vizualizácie. Na umiestnenie stentu nad léziu použite röntgen-kontrastné značky balónika. Vykonajte angiografiu, aby ste overili polohu stentu. Ak poloha stentu nie je optimálna, stent by mal byť opatrne premiestnený alebo odstránený (pozrite si časť 5.12 – *Bezpečnostné opatrenia, Odstránenie stentového systému*). Značky balónika označujú oba okraje stentu a ramená balónika. Nevykonaвайте rozťahnutie stentu, ak stent nie je správne umiestnený v cieľovej lézii.

POZNÁMKA

Ak je pred uložením potrebné odstrániť stentový systém, zaistite, aby mali vodiaci katéter a zavádzací systém stentu zarovnané osi, a opatrne vyberte zavádzací systém stentu z vodiaceho katétra. Ak kedykoľvek pri vŕhovaní stentu smerom do vodiaceho katétra ucítite nezvyčajný odpor, zavádzací systém stentu a vodiaci katéter odstráňte ako jeden celok. Vykonávajte to pod priamou vizualizáciu pomocou skiaskopie.

- Utiahnite rotačný hemostatický ventil. Teraz je stent pripravený na uloženie

10.6 POSTUP ULOŽENIA

- Pred uložením znova potvrdte správnu polohu stentu vzhľadom na cieľovú léziu pomocou röntgen-kontrastných značiek balónika.
- Stent zavádzajte pomaly tlakovaním zavádzacieho systému v prírastkoch po 2 atm každých 5 sekúnd, kým sa stent úplne neroztiahne. Stent úplne rozťahnite nafúknutím minimálne na nominálny tlak. Prijatý postup sa všeobecne zameriava na počiatkový tlak pri uložení, ktorý dosiahne pomer vnútorného priemeru stentu v hodnote približne 1,1-násobku priemeru referenčnej cievy.
- Pri dlhých léziách zvolte veľkosť stentu podľa priemeru najdistálnejšej časti cievy a rozťahnite stent minimálne na nominálny tlak. Tlak udržiavajte 30 sekúnd. V prípade potreby je možné zavádzací systém opakovane natlať alebo viac natlať, aby sa zaistilo úplné priloženie stentu na stenu tepny.
- Udržiavajte tlak 30 sekúnd, aby sa stent úplne rozťahol. Na správne posúdenie optimálneho priemeru stentu v porovnaní s priemerom proximálnej a distálnej natívnej koronárnej tepny (priemery referenčnej cievy) by sa mala počas rozťahnutia stentu použiť skiaskopická vizualizácia. Optimálne rozťahnutie stentu a správne priloženie vyžaduje, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou tepny.

POZNÁMKA

Pokyny na vytiahnutie zavádzacieho systému stentu nájdete v časti 10.7 – *Postup odstránenia*.

- V prípade potreby je možné zavádzací systém opakovane natlať alebo viac natlať, aby sa zaistilo úplné priloženie stentu na stenu tepny.

POZNÁMKA

Neprekračujte značený menovitý tlak prasknutia (RBP) 18 atm (1824 kPa).

- Celú léziu a oblasť ošetrovanej balónikom (vrátane disekcií) úplne prekryte stentom EluNIR, čo umožní adekvátne prekrytie stentu zdravým tkanivom proximálne a distálne od lézie.

- Balónik vyfúknite potiahnutím do negatívnej polohy na inflačnej pomôcke na dobu 30 sekúnd. Pred pokusom o posunutie zavádzacieho systému overte, či je balónik úplne vyfúknutý. Ak pri vytahovaní zavádzacieho systému stentu pocítujete neobvyklý odpor, venujte zvýšenú pozornosť polohe vodiaceho katétra.

POZNÁMKA

Pokyny na vytiahnutie zavádzacieho systému stentu nájdete v časti 10.7 – *Postup odstránenia*.

- Potvrdte polohu stentu a uloženie pomocou štandardných angiografických metód. Na dosiahnutie optimálnych výsledkov by mal byť celý stenózný segment tepny prekrytý stentom. Na správne posúdenie optimálneho priemeru rozťahnutého stentu v porovnaní s priemerom (priermi) proximálnej a distálnej natívnej koronárnej tepny by sa mala počas rozťahnutia stentu použiť skiaskopická vizualizácia. Optimálne rozťahnutie vyžaduje, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou tepny. Kontakt steny a stentu by mal byť overený rutinnou angiografiou alebo intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS).
- Ak je veľkosť uloženého stentu stále nedostatočná vzhľadom na priemer referenčnej cievy, na ďalšie rozťahnutie stentu môžete použiť väčší balónik. Ak je počiatkový angiografický vzhľad suboptimálny, stent je možné ďalej rozťahnuť pomocou nízko profilového, vysokotlakového nepoddajného balónikového dilatačného katétra. Ak je to potrebné, stentovaný segment by mal byť dôsledne prekrížený prehnutým vodiacim drôtom, aby nedošlo k narušeniu geometrie stentu. **Uložené stenty neponechávajú nedostatočne dilatované.**

UPOZORNENIE

Nedilatujte stent mimo nasledujúce ohraničenia:

NOMINÁLNY PRIEMER STENTU	OHRANIČENIA DILATÁCIE
2,25 mm	3,00 mm
2,5 mm	3,00 mm
2,75 mm	3,75 mm
3,0 mm	3,75 mm
3,5 mm	4,75 mm
4,0 mm	4,75 mm

10.7 POSTUP ODSTRÁNENIA

10.7.1 VYTIAHNUTIE ZAVÁDZACIEHO KATÉTRA PRE STENT Z ULOŽENÉHO STENTU:

1. Balónik vyfúknete potiahnutím do negatívnej polohy na inflačnej pomôcke. Väčšie a dlhšie balóniky vyžadujú viac času (až 30 sekúnd) pri vyfukovaní oproti menším a kratším balónikom. Skioskopicky potvrdte vyfúknutie balónika a počkajte ešte 10 – 15 sekúnd.
2. Inflačnú pomôcku nastavte do polohy „negatívneho“ alebo „neutrálneho“ tlaku.
3. Polohu vodiaceho katétra stabilizujte tesne za ústím koronárnej tepny a ukotvite na mieste. Udržujte umiestnenie vodiaceho drôtu nad stentovaným segmentom.
4. Zavádzací systém stentu jemne odstráňte pomalým a stabilným tlakom.
5. Potvrdte primerané tesnenie hemostatického ventilu.

Ak pocítite počas vytahovania zavádzacieho katétra pre stent odpor, postupujte podľa nasledujúcich krokov, aby ste zlepšili opätovné zbalenie balónika:

- Balónik znovu nafúknite na nominálny tlak.
- Zopakujte kroky 1 až 5 uvedené vyššie.

10.7.2 PO VYTIAHNUTÍ ZAVÁDZACIEHO SYSTÉMU STENTU – POTVRDENIE ULOŽENIA STENTU:

1. Potvrdte polohu stentu a uloženie pomocou štandardných angiografických metód. Na dosiahnutie optimálnych výsledkov by mal byť celý stenózny segment tepny prekrytý stentom. Na správne posúdenie optimálneho priemeru rozťahnutého stentu v porovnaní s priemerom (priemermil) proximálnej a distálnej natívnej koronárnej tepny by sa mala počas rozťahnutia stentu použiť skioskopická vizualizácia. Optimálne rozťahnutie vyžaduje, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou tepny. Kontakt steny a stentu by mal byť overený rutinnou angiografiou alebo intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS).
2. Ak potrebujete na prekrytie lézie a oblasti ošetrenej balónikom viac ako jeden stent EluNIR, odporúča sa primerané prekryvanie stentov, aby ste sa vyhli možnosti restenózy v medzere.
3. Aby ste zaistili, že medzi stentami nie sú žiadne medzery, páskové značky balónika druhého stentu EluNIR by mali byť pred rozťahnutím umiestnené vo vnútri uloženého stentu.
4. Znovu potvrdte polohu stentu a angiografické výsledky, aby ste posúdili stentovanú oblasť. Nafukovania opakujte, kým nedosiahnete optimálne uloženie stentu. Ak je potrebná dodatočná dilatácia, zaistíte, aby sa konečný priemer stentu zhodoval s priemerom referenčnej cievy. **Uistite sa, že je stena stentu v kontakte so stenou tepny.**

10.8 DILATÁCIA SEGMENTOV STENTU PO ULOŽENÍ

1. Vykonajte všetky opatrenia, aby ste zaistili, že stent nie je nedostatočne dilatovaný.
2. Ak je veľkosť uloženého stentu stále nedostatočná vzhľadom na priemer cievy alebo ak ste nedosiahli úplný kontakt so stenou cievy, na ďalšie rozťahnutie stentu môžete použiť väčší balónik. To vykonáte pomocou nízkoprofilového, vysokotlakového a nepoddajného balónikového katétra. Ak je to potrebné, stentovaný segment by mal byť dôsledne prekrižený prehnutým vodiacim drôtom, aby nedošlo k odpojeniu stentu. Balónik by mal byť umiestnený v strede stentu a nemal by presahovať mimo stentovanú oblasť.

UPOZORNENIE

Nedilatujte stent mimo ohraničenia dilatácie uvedených v časti 10.6-9.

11 PREHLÁSENIE O BEZPEČNOSTNÝCH OPATRENIACH OPAKOVANÉHO POUŽITIA

Nepoužívajte, ak je sterilná bariéra poškodená.

Ak zistíte poškodenie, obráťte sa na svojho zástupcu spoločnosti Medinol.

Len na použitie u jedného pacienta.

Túto pomôcku nepoužívajte, nespracováajte ani nesterilizujte opakovane.

Bezpečná likvidácia.

Po použití tento produkt a jeho obal zlikvidujte v súlade s nemocničnými, administratívnymi a/alebo samosprávnymi predpismi.

12 VYLÚČENIE ZÁRUKY A OBMEDZENIE NÁPRAVY

Na produkt(y) spoločnosti Medinol opísané v tejto publikácii neexistuje žiadna výslovná ani predpokladaná záruka vrátane, ale nie výlučne, akejkoľvek predpokladanej záruky predajnosti alebo vhodnosti na konkrétny účel. Spoločnosť Medinol za žiadnych okolností nenesie zodpovednosť za akékoľvek priame, náhodné alebo následné škody okrem tých, ktoré sú výslovne stanovené osobitným zákonom. Žiadna osoba nie je oprávnená zaväzovať spoločnosť Medinol k akémukoľvek zastúpeniu alebo záruke okrem tých, ktoré sú výslovne uvedené v tomto dokumente.

Opisy alebo špecifikácie vo vytlačných materiáloch od spoločnosti Medinol vrátane tejto publikácie slúžia výlučne na všeobecný opis produktu v čase výroby a nepredstavujú žiadne výslovné záruky.

Spoločnosť Medinol nenesie zodpovednosť za žiadne priame, náhodné alebo následné škody vyplývajúce z opakovaného použitia produktu. EluNIR je ochrannou známkou spoločnosti Medinol Ltd.

Na produkty spoločnosti Medinol sa vzťahuje jeden alebo viac prebiehajúcich a vydaných patentov v Európe a USA.



Manufactured by:
Medinol Ltd.
PO Box 45026
Beck Tech Building
Har-Hotzvim B, Hartom Street 8
Jerusalem 9777508
ISRAEL
E. contact@medinol.com



Authorized Representative
CEpartner4U BV
Esdoornlaan 13, 3951 DB Maarn,
The Netherlands



