



AngioSculpt[®]X

Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter

**AngioSculpt[®]X Drug-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Scoring Balloon Catheter
Rapid Exchange (RX) Delivery System**

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK

TABLE OF CONTENTS

Pg	Lauguage		Instructions for Use
4	English	English	Instuuctions for Use
9	German	Deutsch	Gebrauchsanweisung
14	French	Français	Mode d'emploi
20	Italian	Italiano	Istruzioni per l'uso
25	Spanish	Español	Instrucciones de Uso
30	Danish	Dansk	Brugsanvisninger
35	Swedish	Svenska	Bruksanvisning
40	Norwegian	Norsk Bokmål	Bruksinstruksjoner
45	Dutch	Nederlands	Gebruiksaanwijzing
50	Portuguese	Português	Instruções de Utilização
56	Greek	Ελληνικά	Οδηγίες Χρήσης
62	Finnish	Suomi	Käyttöohjeet
67	Polish	Polski	Instrukcja Użytkowania

AngioSculpt[®]X

Drug-Coated PTCA
Scoring Balloon Catheter

AngioSculpt[®]X Drug-Coated Percutaneous Transluminal Coronary
Angioplasty (PTCA) Scoring Balloon Catheter
Rapid Exchange (RX) Delivery System

English / English

INSTRUCTIONS FOR USE

CAREFULLY READ ALL INSTRUCTIONS PRIOR TO USE. FAILURE TO OBSERVE ALL WARNINGS AND PRECAUTIONS MAY RESULT IN COMPLICATIONS.

NOTE: These instructions apply to all balloon diameters and lengths.

STERILE: Sterilized with ethylene oxide gas. **Non-pyrogenic. Do not use if the package is open or damaged.**

CONTENTS: One (1) AngioSculpt[®]X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter.

STORAGE: Store in a dry, dark, cool place.

I. DEVICE DESCRIPTION

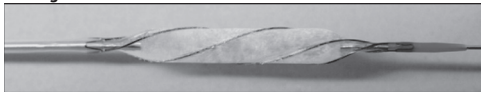
1. PTCA Catheter Description

AngioSculpt[®]X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter is a standard PTCA catheter with a scoring balloon near the distal tip. The distal end of the catheter has a conventional nylon-blend balloon and a nitinol scoring element with three spiral struts that wrap around the balloon. The struts create focal concentrations of dilating force, which minimize balloon slippage and assist in the luminal expansion of stenotic arteries. The scoring balloon is coated with a specialized formulation that includes the anti-proliferative drug, paclitaxel. The drug-coated scoring balloon is designed to expand to a specified diameter and length at a specified pressure. Conventional radiopaque markers aid in positioning the balloon in the stenosis.

Figure 1 shows the distal section of the catheter with the scoring balloon. The proximal end of the balloon is connected to a balloon inflation channel.

The product is offered on a rapid exchange (RX) delivery platform, and is available in balloon diameters of 2.0 – 3.5 mm in 0.5 mm increments, and in scoring balloon lengths of 10, 15 and 20 mm. The catheter length is approximately 137 cm and is compatible with 0.014-inch guide wires and 6F guide catheters. The catheter is supplied sterile and is intended for a single use.

Figure 1: Distal Section of AngioSculpt[®]X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter



2. Drug Coating Description

The drug coating is a non-polymer based formulation, consisting of paclitaxel as the active pharmaceutical ingredient and the excipient nordihydroguaiaric acid (NDGA). The coating covers the working balloon surface, part of the balloon cones, and the scoring element of the AngioSculpt[®]X catheter at an average surface concentration of 3µg/mm². The key functional characteristic of the formulation is to allow for release of paclitaxel to the tissue of the vascular wall during inflation.

II. INDICATIONS

The AngioSculpt[®]X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon is indicated for the treatment of hemodynamically significant coronary artery stenosis, including in-stent restenosis, for the purpose of improving myocardial perfusion.

III. CONTRAINDICATIONS

The AngioSculpt[®]X catheter should not be used for the following:

- Coronary artery lesions unsuitable for treatment by percutaneous revascularization.
- Coronary artery spasm in the absence of a significant stenosis.
- Patients with known hypersensitivity to paclitaxel or paclitaxel-related compounds.
- Patients who cannot receive recommended anti-platelet and/or anticoagulant therapy
- Women who are breastfeeding, pregnant, or are intending to become pregnant or men intending to father children.

IV. WARNINGS

- To reduce the potential for vessel damage, the inflated diameter of the balloon should approximate the diameter of the vessel just proximal and distal to the stenosis.
- PTCA in patients who are not acceptable candidates for coronary artery bypass graft surgery requires careful consideration, including possible hemodynamic support during PTCA, as treatment of this patient population carries special risk.
- When the catheter is exposed to the vascular system, it should be manipulated while under high quality fluoroscopic observation. Do not advance or retract the catheter unless the balloon is fully deflated under vacuum. If resistance is met during manipulation, determine the cause of the resistance before proceeding.
- Do not exceed the rated burst pressure (RBP) during balloon inflation. The RBP is based on results of in-vitro testing. At least 99.9% of the balloons (with 95% confidence) will not burst at or below their RBP. Use of a pressure monitoring device is recommended to prevent over-pressurization.
- PTCA should only be performed at hospitals where emergency coronary artery bypass graft surgery can be quickly performed in the event of a potential cardiovascular injury or life-threatening complication.
- Use only the recommended balloon inflation medium. Never use air or any gaseous medium to inflate the balloon.
- Proceed cautiously when using the AngioSculpt[®]X catheter in a freshly deployed stent. The AngioSculpt[®]X catheter has not been tested for post-dilatation of stents or lesions distal to freshly deployed stents in clinical studies.
- Use the device prior to the expiration date specified on the package.

V. PRECAUTIONS

- Do not immerse the AngioSculpt[®]X catheter in a saline bath. Contact with fluids prior to insertion may compromise therapeutic drug delivery. In order to ensure therapeutic drug delivery, replace any device where the balloon has come into contact with fluids prior to use.
- The AngioSculpt[®]X catheter should be handled with dry sterile gloves whenever possible prior to use. Care should be taken to minimize contact with the coated balloon portion of the AngioSculpt[®]X catheter during preparation and insertion.
- To ensure therapeutic drug delivery:
 - Never inflate the AngioSculpt[®]X catheter prior to reaching the target lesion.
 - The AngioSculpt[®]X catheter should be advanced to the target site in an efficient manner (i.e. ≤ 3 minutes) and immediately inflated.
- Maintain balloon inflation for a minimum of 30 seconds.
- Predilatation of the lesion with an uncoated standard PTCA balloon should be performed.
- Always advance and retrieve the AngioSculpt[®]X catheter under negative pressure. Whenever possible, the AngioSculpt[®]X catheter should be the final treatment of the vessel.
- The AngioSculpt[®]X catheter is intended to treat a single lesion in a single patient; do not re-use the AngioSculpt[®]X catheter to dilate additional lesions.
- Prior to angioplasty, examine the catheter to verify functionality, catheter integrity and to ensure that its size and length are suitable for the specific lesion for which it is to be used.
- Only physicians trained in the performance of percutaneous transluminal coronary angioplasty should use the AngioSculpt[®]X catheter.

- Appropriate dual antiplatelet, anticoagulant and coronary vasodilator therapy should be administered before, during, and after treatment with the AngioSculpt®X catheter. Antiplatelet therapy for less than 3 months following treatment with the AngioSculpt®X catheter has not been studied and patients in the first-in-human study were administered dual antiplatelet therapy consisting of aspirin plus either clopidogrel or ticlopidine for a minimum of 3 months following treatment with the AngioSculpt®X catheter.
- Do not rotate the catheter shaft in excess of 180 degrees when the tip is constrained.
- Do not rotate the catheter luer hub in excess of five (5) turns during use.
- Do not advance or retract the AngioSculpt®X catheter over the floppy portion of the guide wire.
- Catheter manipulation, including advancement and retraction, should be performed by grasping the hypotube shaft.
- If unusual resistance is felt when the catheter is being manipulated or if it is suspected that the guide wire has become kinked, carefully remove the entire catheter system (AngioSculpt®X catheter and steerable guide wire) as a unit.
- If fluoroscopic guidance indicates that the AngioSculpt®X catheter has advanced beyond the end of the guide wire, withdraw the catheter and reload the wire before advancing again.
- It is not recommended that the AngioSculpt®X catheter be used in conjunction with other drug coated balloons or drug eluting stents to treat the same lesion in the same procedure or within 90 days. The safety of combinations of different drug-device products has not been assessed.
- DO NOT sterilize or reuse this device, as these actions can compromise device performance or increase the risk of cross-contamination due to inappropriate reprocessing.
- Reuse of this single use device could lead to serious patient injury or death and voids manufacturer warranties.

VI. DRUG INFORMATION

Mechanism of Action

The AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter coating contains paclitaxel, an anti-proliferative pharmaceutical agent that specifically binds to and stabilizes microtubules. By blocking microtubule depolymerization, paclitaxel affects inhibition of smooth muscle cell and fibroblast proliferation and migration as well as secretion of extracellular matrix. The combination of these effects results in the inhibition of neointimal hyperplasia and therefore prevents restenosis.

Pharmacokinetics

The maximum paclitaxel plasma level measured after 10 minutes in the porcine model was 4.6 ng/mL, significantly lower than the myelosuppression level of ≥ 85 ng/mL. After 24 hours, the paclitaxel plasma level dropped to less than 0.4 ng/mL. The excipient NDGA could not be detected in plasma (LOQ: 2 ng/mL). The observed peak levels and total serum exposure of the AngioSculpt®X catheter are therefore roughly 50 to 200-fold lower than that reported for pharmaceutical paclitaxel (3 h. infusion, Taxol™ package insert: T1/2 = 12.1 to 20.2 hours, Cmax = 2170 to 3650 ng/mL, and AUC = 7952 to 15007 ng•h/mL).

After 10 minutes, paclitaxel tissue levels at the target lesion reached 7.1% of the nominal drug dose, or 142 ng/mg. Between 1 and 28 days, the tissue level stabilized at 1.1% of the nominal drug dose, or 15 ng/mg. The mean concentration of paclitaxel in coronary arteries was approximately 10 μ M which is within the range of paclitaxel concentrations (0.1 to 10 μ M/L) known to inhibit the proliferation of human arterial smooth muscle cells (Axel et al., 1997). The excipient NDGA could not be detected in the artery wall.

Drug Interactions

No peer-reviewed drug interaction studies have evaluated the AngioSculpt®X catheter. Therefore, the instructions for use of all concurrent drug therapies should be consulted for interactions with paclitaxel. When using the AngioSculpt®X catheter on a patient who is taking a drug with known paclitaxel interactions or when initiating a drug therapy in a patient who has recently undergone treatment with the AngioSculpt®X catheter, the potential for both local and systemic drug interactions should be considered. Paclitaxel is metabolized by cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4, and is a substrate of P-glycoprotein. Agents that compete with or inhibit these isoenzymes

may lead to increased levels of paclitaxel. Caution should be exercised when administering paclitaxel with known substrates or inhibitors of the cytochrome P450 isoenzymes CYP2C8 and CYP3A4, especially when no reliable clinical data exists to describe the effects of the drug interactions.

Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicology

No long-term animal studies have been published in which the carcinogenic potential of paclitaxel was assessed. Similarly, there are no adequate and well-controlled studies on the effects of paclitaxel in pregnant women or in men intending to father children. Paclitaxel's mechanism of action involves interfering with cell proliferation through microtubule stabilization, which may result in the loss of chromosomes during cell division. Although paclitaxel was not mutagenic in the Ames test or in the CHO/HGPRT and salmonella assays, this indirect action has been shown to cause DNA fragmentation within in vitro and in vivo micronucleus genotoxicity assays. Paclitaxel has also been reported to cause chromosomal aberrations in primary human lymphocytes.

The treating physician should weigh the potential medical benefits of the AngioSculpt®X catheter against these potential genotoxic and reproductive risks.

VII. ADVERSE EFFECTS

Possible adverse effects include, but are not limited to, the following:

<ul style="list-style-type: none"> • Death • Heart Attack (acute myocardial infarction) • Total occlusion of the treated coronary artery • Coronary artery dissection, perforation, rupture, or injury • Pericardial tamponade • No/slow reflow of treated vessel • Emergency coronary artery bypass (CABG) • Emergency percutaneous coronary intervention • CVA/stroke • Pseudoaneurysm • Restenosis of the dilated vessel • Unstable angina • Thromboembolism or retained device components 	<ul style="list-style-type: none"> • Irregular heart rhythm (arrhythmias, including life-threatening ventricular arrhythmias) • Severe low (hypotension)/high (hypertension) blood pressure • Coronary artery spasm • Hemorrhage or hematoma • Need for blood transfusion • Surgical repair of vascular access site • Creation of a pathway for blood flow between the artery and the vein in the groin (arteriovenous fistula) • Drug reactions, allergic reactions to x-ray dye (contrast medium) • Infection • Allergic reaction to the drug coating
--	---

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

VIII. SUMMARY OF CLINICAL STUDY

Multi-Center First-In-Human Clinical Trial STUDY DESIGN

PATENT-C was a first-in-human, multi-center, controlled, randomized, single-blind, prospective clinical investigation comparing novel paclitaxel-coated AngioSculpt scoring balloon with otherwise identical commercially available bare AngioSculpt balloons in patients with significant ($\geq 70\%$) coronary artery bare metal in-stent restenosis. The study evaluated the efficacy, safety and acute tolerance of paclitaxel-coated AngioSculpt balloons in inhibiting bare metal stent (BMS) restenosis.

A total of 61 patients were enrolled at five clinical sites: 4 sites in Germany and 1 site in Brazil. Thirty-three patients were randomized to paclitaxel-coated balloon and 28 patients were randomized to the bare control group. Protocol required follow-up included quantitative coronary angiography (QCA) performed at 6 months following the index procedure and clinical follow-up at 30 days and 6, 12, and 24 months after the index procedure.

A blinded, independent core lab performed QCA analysis of all the films for the interventional procedure, all 6 month follow-up angiographies, target lesion revascularization up to 6 month follow-up, and other unscheduled angiographies or reinterventions up to 6 months. Additionally, a blinded, independent Clinical Events Committee (CEC) adjudicated all deaths; myocardial infarctions; target lesion and target vessel revascularizations; and device failures.

The primary efficacy objective was to demonstrate reduced in-segment late lumen loss (LLL) in the coated-balloon group compared to the bare group at 6 months per QCA analysis. Secondary endpoints included procedural success, major adverse cardiac events (MACE) through 6 months, and the individual clinical endpoints of death, stent thrombosis, myocardial infarction and coronary revascularization through 6 months. Additionally, patients were followed for the same individual clinical endpoints of death, stent thrombosis, myocardial infarction and coronary revascularization through 12 months for the purpose of assessing long-term safety.

Results were analyzed on an intent-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) basis. The ITT population was comprised of patient grouping according to randomization assignment regardless of actual treatment received. The PP population was comprised of the patient grouping according to the actual treatment received. All 28 patients (and 30 lesions) randomized to the bare group were successfully treated with a bare AngioSculpt device, and were eligible for inclusion in the ITT and PP analyses. As 3 patients in the coated group did not receive treatment with a coated AngioSculpt, 3 of the 33 patients and lesions in the coated ITT population were excluded from the PP population, leaving 30 patients/lesions in the PP population.

PRIMARY EFFICACY ENDPOINT

Late Lumen Loss at 6 Months

The PATENT-C Trial met the primary endpoint of the study of in-segment LLL (calculated as difference between the angiographic in-segment minimum lumen diameter [MLD] post procedure and at 6 month follow-up) evaluated by QCA. LLL at 6 months in the bare balloon was 0.48±0.51 for both the ITT and PP analysis compared to 0.17±0.40 (p = 0.01) and 0.12±0.26 (p = 0.009) in the coated ITT and PP groups respectively (Table 1).

Table 1: LLL at 6 Month Follow-up by QCA (ITT and PP Population)

Population		Lesions available for analysis	Bare Balloon	Paclitaxel-coated Balloon	p-value
In-segment	ITT	27 bare/	0.48±	0.17±	0.01
LLL, mm		27 coated	0.51*	0.40*	
In-segment	PP	27 bare/	0.48±	0.12±	0.009
LLL, mm		24 coated	0.51*	0.26*	

* Values are mean±SD

SECONDARY ENDPOINTS AND ONGOING SAFETY SURVEILLANCE

Procedural Success

In accordance with the protocol, which defined procedural success as < 50% diameter stenosis (by Core Lab analysis) and absence of in-hospital MACE, the three patients in whom an AngioSculpt could not be crossed/advanced to the lesion were considered device failures, but not procedural failures. Furthermore, as the protocol stated that procedural success rate is calculated as the number of patients achieving procedural success divided by the total number of patients treated with the drug-coated AngioSculpt device, the 3 patients who were not treated with an AngioSculpt device were removed from the calculation of procedural success rate. Success rate was therefore 100% in the drug-coated group and 92.6% in the bare balloon group. The source of failure in the bare group included one patient who experienced an in hospital MACE and another patient with > 50% final residual diameter stenosis by QCA. The success rates are shown in Table 2.

Table 2: Procedural Success Rate

Procedural Success Rate	Bare Balloon	Paclitaxel-coated Balloon	p-value
Success rate, success/total patients treated with AngioSculpt device (%)	25/27† (92.6%)*	30/30 (100%)*	0.2

Values are n (%), * Angiogram unavailable for one patient in the bare group, so cannot be certain of procedural success; therefore N = 27 patients.

MACE up to 6 Months

Adjudicated MACE was defined as cardiac death, target vessel MI, or clinically driven target lesion revascularization (TLR) through 6 months. MACE rates were calculated by counting one event type per patient: once a patient met an endpoint, subsequent events of the same endpoint were not counted for that patient. Within 6 months after the index procedure the cumulative MACE rate was 32.1% in the bare group and

6.1% in the coated group. The rate of target vessel MI (TV-MI) was 7.1% in the bare group and zero in the coated group. The rate of clinically driven TLR was 32.1% in the bare group compared to 3% in the coated group. No patients died of cardiac causes in the bare group and 1 patient (3%) in the coated group experienced cardiac death. The cardiac death in the coated patient was determined to be secondary to non-target vessel MI resulting from non-TVR performed the day prior to death. Table 3 and Table 4 summarize the MACE rates up to 6 months post procedure in the ITT and PP populations.

Table 3: Secondary endpoint of MACE at 6 months of follow-up, ITT Population

Secondary Endpoint Occurrence	Bare Balloon, N= 28 patients	Paclitaxel-Coated Balloon, N = 33 patients	p-value
Any MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Cardiac Death	0	1 (3.0%)	1.0
Target Vessel MI	2* (7.1%)	0	0.21
Clinically driven TLR	9* (32.1%)	1 (3.0%)	0.004

Values are n (%), * One patient in the bare group experienced two TV-MIs and one TLR, but is counted as having reached the endpoints once per usual convention.

Table 4: Secondary endpoint of MACE at 6 months of follow-up, PP population

Secondary Endpoint Occurrence	Bare Balloon, N= 28 patients	Paclitaxel-Coated Balloon, N = 30 patients	p-value
Any MACE	9 (32.1%)	1 (3.3%)	0.005
Cardiac Death	0	1 (3.3%)	1.0
Target Vessel MI	2* (7.1%)	0	0.23
Clinically driven TLR	9* (32.1%)	0	0.0006

Values are n (%), * One patient in the bare group experienced two TV-MIs and one TLR, but is counted as having reached the endpoints once per usual convention.

Individual Clinical Endpoints up to 6 Months

All patients were followed for the individual clinical endpoints of stent thrombosis (occurrence and timing), death (cardiac/non-cardiac), MI (target vessel or any infarction), and repeat revascularization (clinically driven TLR, clinically driven TVR, any revascularization) through 6 months. Individual clinical endpoint rates were calculated by counting one event of each type per patient; once. There were no cases of stent thrombosis in either group. In addition to the cardiac death noted in the preceding section (MACE through 6 months), one patient in the bare group experienced non-cardiac death (ITT and PP analyses). The rates of MI were similar in both groups. The rate of clinically driven TVR was 35.7% in the bare group, including 9 patients (32.1%) that also met the endpoint of clinically driven TLR (ITT and PP). In the bare group, one patient experienced clinically driven TLR (and therefore also TVR) in the ITT analysis. As this patient was not included in the PP population for reason of not receiving a drug-coated AngioSculpt, no patients in the coated group PP population experienced clinically driven TVR or TLR. The individual clinical endpoint rates through 6 months are shown in tables 5 and 6, which summarize events up to 12 months.

Any Death, Any Myocardial Infarction, Coronary Revascularization, and Stent Thrombosis up to 24 months

Although not part of the formal secondary endpoint analysis, all patients were also followed for death, MI, coronary revascularization and stent thrombosis through 24 months as part of ongoing safety surveillance. Between 6 and 12 months of follow up one patient in the coated group died, secondary to TV-MI and possible very late stent thrombosis (ST). The cardiac death in this patient was classified as not related to the study device or procedure per investigator assessment and this was confirmed by the CEC. The CEC made the additional determination of possible very late ST and TV-MI as a conservative measure on the basis that there was not sufficient source documentation to exclude these events. As the possible stent thrombosis occurred > 1 year after the index procedure (1 year and 3 days after), it was classified as very late per the ARC consensus document; however, as it was within the 1 year follow-up window of 12±2 months, it was included in the calculation of 12 month event rates. Table 5 (ITT) and 6 (PP) summarize the event rates up to 24 months of follow up.

Table 5: Adjudicated Death, Myocardial Infarction, Coronary Revascularization, and Stent Thrombosis up to 24 months, ITT population

Clinical Endpoint Event	Bare Balloon, N = 28 patients	(n)*	Paclitaxel-Coated Balloon, N = 33 patients	(n)*	p-value
Events Through 6 Months					
Any Stent Thrombosis	0	28	0	33	-
Any Death	1 (3.6%)	28	1 (3.0%)	33	1.0
Cardiac	0	28	1 (3.0%)	33	1.0
Non-Cardiac	1 (3.6%)	28	0	33	0.46
Any MI	2 (7.1%)	28	1 (3.0%)	33	0.6
Target Vessel MI	2 (7.1%)	28	0	33	0.21
Non-target vessel MI	0	28	1 (3.0%)	33	1.0
Clinically driven TLR	9 (32.1%)	28	1 (3.0%)	33	0.004
Clinically driven TVR†	10 (35.7%)	28	1 (3.0%)	33	0.0016
Any revascularization‡	12 (42.9%)	28	6 (18.2%)	33	0.05
Events Through 12 Months					
Any Stent Thrombosis	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Any Death	1 (3.6%)	28	2 (6.3%)	32	1.0
Cardiac	0	27	2 (6.3%)	32	0.5
Non-Cardiac	1 (3.6%)	28	0	31	0.47
Any MI	2 (7.4%)	27	2 (6.3%)	32	1.0
Target Vessel MI	2 (7.4%)	27	1 (3.2%)	31	0.6
Non-target Vessel MI	0	27	1 (3.1%)	32	1.0
Clinically driven TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.2%)	31	0.004
Clinically driven TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.2%)	31	0.0016
Any revascularization‡	12 (44.4%)	27	7 (21.9%)	32	0.094
Events Through 24 Months					
Any Stent Thrombosis	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Any Death	1 (3.6%)	28	3 (9.4%)	32	0.6
Cardiac	0	27	2 (6.3%)	32	0.5
Non-Cardiac	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
Any MI	3 (11.1%)	27	2 (6.3%)	32	0.7
Target Vessel MI	3 (11.1%)	27	1 (3.2%)	31	0.3
Non-target Vessel MI	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Clinically driven TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.3%)	30	0.004
Clinically driven TVR†	10 (37.0%)	27	2 (6.7%)	30	0.008
Any revascularization‡	12 (44.4%)	27	7 (22.6%)	31	0.097

Values are n(%).
 * Number of patients with available data/in denominator for calculation. For example, 12 month rates in the bare group, one patient died (cardiac) prior to 6 month follow-up, therefore n = 27 except for any/non-cardiac death, which is n = 28. For the 12 month rates in the coated group, one patient with no 12 month follow-up and another patient with cardiac death, non-TV-MI, and any revascularization; therefore, n = 32 for those parameters and n = 31 for the remaining parameters.
 †TVR includes TVR/non-TLR and TLR
 ‡Any revascularization included patients with TLR, TVR, and non-TV

Table 6: Adjudicated Death, Myocardial Infarction, Coronary Revascularization, and Stent Thrombosis up to 24 months, PP population

Clinical Endpoint Event	Bare Balloon, N = 28 patients	(n)*	Paclitaxel-Coated Balloon, N = 30 patients	(n)*	p-value
Events Through 6 Months					
Any Stent Thrombosis	0	28	0	30	-
Any Death	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
Cardiac	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Non-Cardiac	1 (3.6%)	28	0	30	0.48
Any MI	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30	0.61
Target Vessel MI	2 (7.1%)	28	0	30	0.23
Non-target vessel MI	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Clinically driven TLR	9 (32.1%)	28	0	30	0.0006
Clinically driven TVR†	10 (35.7%)	28	0	30	0.0003
Any revascularization‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30	0.04
Events Through 12 Months					
Any Stent Thrombosis	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Any Death	1 (3.6%)	28	2 (6.9%)	29	1.0
Cardiac	0	27	2 (6.9%)	29	0.5
Non-Cardiac	1 (3.6%)	28	0	28	1.0
Any MI	2 (7.4%)	27	2 (6.9%)	29	1.0
Target Vessel MI	2 (7.4%)	27	1 (3.6%)	28	0.6
Non-target Vessel MI	0	27	1 (3.5%)	29	1.0
Clinically driven TLR	9 (33.3%)	27	0	28	0.0007
Clinically driven TVR†	10 (37.0%)	27	0	28	0.0003
Any revascularization‡	12 (44.4%)	27	6 (20.7%)	29	0.09
Events Through 24 Months					
Any Stent Thrombosis	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Any Death	1 (3.6%)	28	3 (10.3%)	29	0.6
Cardiac	0	27	2 (6.9%)	29	0.5
Non-Cardiac	1 (3.6%)	28	1 (3.7%)	27	1.0
Any MI	3 (11.1%)	27	2 (6.9%)	29	0.7
Target Vessel MI	3 (11.1%)	27	1 (3.6%)	28	0.4
Non-target Vessel MI	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Clinically driven TLR	9 (33.3%)	27	0	27	0.002
Clinically driven TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.7%)	27	0.005
Any revascularization‡	12 (44.4%)	27	6 (21.4%)	28	0.09

Values are n(%).
 * Number of patients with available data/in denominator for calculation. For example, 12 month rates in the bare group, one patient died (cardiac) prior to 6 month follow-up, therefore n = 27 except for any/non-cardiac death, which is n = 28. For the 12 month rates in the coated group, one patient with no 12 month follow-up and another patient with cardiac death, non-TV-MI, and any revascularization; therefore, n = 29 for those parameters and n = 28 for the remaining parameters.
 †TVR includes TVR/non-TLR and TLR
 ‡Any revascularization included patients with TLR, TVR, and non-TV

MATERIALS REQUIRED FOR USE WITH THE ANGIOSCULPT®X CATHETER

WARNING - Use single use items only. Do not resterilize or reuse.

- Femoral, brachial or radial guiding catheter (≥ 6F)
- Hemostatic valve
- Contrast medium diluted 1:1 with normal saline
- Sterile heparinized normal saline
- 10cc and 20cc syringes for flushing and balloon prep
- Inflation device (indeflator)
- 0.014" coronary guide wire
- Guide wire introducer
- Guide wire torque device
- Radiographic contrast
- Manifold (for pressure monitoring and contrast injection), extension pressure tubing

IX. DIRECTIONS FOR USE

Preparation and Use of the AngioSculpt®X Catheter

Prior to use of the AngioSculpt®X catheter, examine carefully for damage and catheter integrity. Do not use if the catheter has bends, kinks, missing components or other damage. Do not use if inner package is open or damaged.

1. Pre-medicate patient with appropriate dual antiplatelet therapy, anticoagulant, and coronary vasodilator therapy consistent with institutional protocol for percutaneous coronary interventions.
2. Perform coronary angiogram in the view best demonstrating the target lesion prior to device deployment.
3. Position 0.014" coronary guide wire of choice beyond the target lesion.
4. Pre-dilate the lesion with an uncoated standard PTCA balloon sized smaller than the reference vessel.
5. If multiple AngioSculpt®X catheters are required to complete treatment, the sequentially used AngioSculpt®X catheters should be minimally sized and positioned so that the balloons overlap as necessary to cover the lesion and margins of the predilatation segment. The AngioSculpt®X catheter should extend approximately 2 mm proximally and distally of the pre-dilatation segment. Care should be taken not to extend the entire dilatation segment unnecessarily. An example is shown in Figure 2.

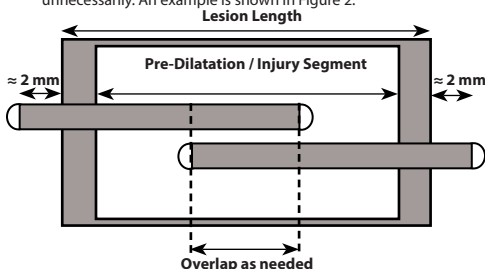


Figure 2. Balloons are sized to overlap only as much as needed to treat lesion appropriately

6. Using sterile technique, remove an appropriately sized (≤ 1.0 x reference vessel diameter (RVD)) AngioSculpt®X catheter from the sterile package and place on the sterile field.

Caution: The AngioSculpt®X balloon should be handled with dry sterile gloves whenever possible prior to use. Care should be taken to minimize unnecessary contact with the coated balloon portion of the AngioSculpt®X catheter during preparation and insertion.

7. Remove the stylet from the guidewire lumen and the protective tubing from the balloon.
8. Inspect the catheter to ensure that all components are intact.
9. Flush the guide wire lumen with saline, taking care to keep the balloon dry.
Caution: Do not immerse the AngioSculpt®X catheter in a saline bath. Replace any device if its balloon has come in contact with fluids prior to use.
10. Attach 20 cc syringe filled with 2-3 cc of radiographic contrast to the catheter balloon inflation port.
11. Aspirate/remove air from the catheter balloon lumen using the 20 cc syringe filled with 2-3 cc of radiographic contrast and leave on vacuum for 30 seconds.
12. Gently release vacuum from the 20 cc syringe and remove it from the balloon inflation port.
13. Attach inflation device (indeflator), filled with 50:50 mixture of radiographic contrast and normal saline, to the balloon inflation port by creating a meniscus. Avoid introducing air bubbles into the catheter balloon lumen.
14. Aspirate using the inflation device, locking in vacuum.

NOTE: All air must be removed from the balloon and displaced with contrast medium prior to inserting into the body (repeat steps 11-14 if necessary).

Caution: To ensure therapeutic delivery, never inflate the AngioSculpt®X catheter prior to reaching the target lesion.

15. Advance the AngioSculpt®X catheter over the coronary guide wire to the target lesion.

NOTE: When back loading the catheter onto the guide wire, the catheter should be supported, ensuring that the guide wire does not come in contact with the balloon. Do not advance or retract the AngioSculpt®X catheter over the floppy portion of the guide wire. Do not advance or retract the catheter unless the balloon is fully deflated under vacuum. If resistance is met during manipulation, determine the cause of the resistance before proceeding.

Caution: To ensure appropriate drug delivery, the AngioSculpt®X catheter should be advanced to the target site in an efficient manner and immediately inflated. Maintain balloon inflation for a minimum of 30 seconds.

16. Position the balloon relative to the lesion, ensuring coverage at least 2 mm proximally and distally beyond the margins of the predilatation lesion segment, and inflate the balloon to the appropriate pressure (reference Compliance Chart included in the product packaging).
17. Inflate the AngioSculpt®X balloon per the following recommended protocol:
 - 2 atmospheres
 - Increase the inflation pressure by 2 atmospheres every 10-15 seconds until full device inflation is achieved
 - May inflate to a maximum pressure that is $<$ RBP at the discretion of the physician (bearing in mind the estimated inflated diameter of the device at a given pressure)
18. Perform coronary angiogram (in the same view(s) as step 2) of the target lesion following completion of device treatment.
19. To remove the AngioSculpt®X catheter, apply negative pressure to the inflation device and confirm that the balloon is fully deflated. The catheter should be retracted only by grasping the hypotube shaft.
NOTE: Do not rotate the catheter shaft in excess of 180 degrees when the tip is constrained. Do not rotate the catheter luer hub in excess of five (5) turns during use. Catheter manipulation, including advancement and retraction, should be performed by grasping the catheter shaft.
20. Inspect all components to ensure that the catheter is intact. Follow institutional procedures for disposal of biohazards. If device malfunction occurs or any defects are noted on inspection, flush the guide wire lumen and clean the outer surface of the catheter with saline, store the catheter in a sealed biohazard bag, and contact Spectranetics or the EC Authorized Representative for further instructions.
NOTE: Whenever possible, the AngioSculpt®X catheter should be the final treatment of the vessel.
21. Remove the coronary guide wire and perform coronary angiography (in the same view(s) as step 2) of the target lesion following completion of all interventions.
22. Remove all catheters and manage the arterial access site according to institutional protocol.

X. MANUFACTURER'S LIMITED WARRANTY

Manufacturer warrants that the AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter is free from defects in material and workmanship when used by the stated "Use By" date and when package is unopened and undamaged immediately before use. Manufacturer's liability under this warranty is limited to replacement or refund of the purchase price of any defective AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA. Manufacturer will not be liable for any incidental, special, or consequential damages resulting from use of the AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA. Damage to the AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA caused by misuse, alteration, improper storage or handling, or any other failure to follow these Instructions for Use will void this limited warranty. **THIS LIMITED WARRANTY IS EXPRESSLY IN LIEU OF ALL OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING THE IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE.** No person or entity, including any authorized representative or reseller of Manufacturer, has the authority to extend or expand this limited warranty and any purported attempt to do so will not be enforceable against Manufacturer.

Medikamentenbeschichteter AngioSculpt®X Perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) Scoring-Ballonkatheter Rapid Exchange (RX) Zuführsystem

German / Deutsch

GEBRAUCHSANWEISUNG

VOR GEBRAUCH SORGFÄLTIG ALLE ANWEISUNGEN DURCHLESEN. EINE NICHTBEACHTUNG DER WARNUNGEN UND VORSICHTSMASSNAHMEN KANN ZU KOMPLIKATIONEN FÜHREN.

ANMERKUNG: Diese Anweisungen gelten für alle Ballondurchmesser und -längen.

STERIL: Sterilisiert mit Ethylenoxidgas. **Pyrogenfrei. Nicht verwenden, falls die Verpackung bereits geöffnet ist oder Beschädigungen aufweist.**

INHALT: Ein (1) medikamentenbeschichteter AngioSculpt®X PTCA Scoring-Ballonkatheter.

AUFBEWAHRUNG: An einem trockenen, dunklen, kühlen Ort aufbewahren.

I. PRODUKTBESCHREIBUNG

1. Beschreibung des PTCA-Katheters

Der medikamentenbeschichtete AngioSculpt®X PTCA Scoring-Ballonkatheter ist ein Standard-PTCA-Katheter mit einem Scoring-Ballon nahe der distalen Spitze. Am distalen Ende des Katheters befindet sich ein herkömmlicher Ballon aus Nylon-Gemisch und ein Nitinol-Scoring-Element mit drei Spiralstreben, die sich um den Ballon wickeln. Die Streben erzeugen eine fokale Bündelung der Dilatationskraft, welche ein Verrutschen des Ballons beschränken und bei der luminalen Erweiterung verengter Arterien unterstützen. Der Scoring-Ballon ist mit einer speziellen Formulierung beschichtet, die das antiproliferative Medikament Paclitaxel enthält. Der medikamentenbeschichtete Scoring-Ballon ist dafür vorgesehen, sich unter einem bestimmten Druck auf einen bestimmten Durchmesser und Länge aufzudehnen. Herkömmliche röntgendichte Markierungen erleichtern das Positionieren des Ballons in der Stenose.

Abbildung 1 zeigt den distalen Abschnitt des Katheters mit dem Scoring-Ballon. Das proximale Ende des Ballons ist mit einem Ballon-Inflationskanal verbunden.

Das Produkt wird auf einer Rapid Exchange (RX) Delivery-Plattform angeboten und ist in Ballondurchmessern zwischen 2,0 – 3,5 mm in 0,5 mm-Abständen verfügbar, sowie in den Scoring-Ballonlängen von 10, 15 und 20 mm. Die Katheterlänge beträgt ca. 137 cm und ist mit 0,014"-Führungsdrähten und 6F-Führungskathetern kompatibel. Der Katheter wird steril geliefert und ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Abbildung 1: Distaler Abschnitt eines medikamentenbeschichteten AngioSculpt®X PTCA Scoring-Ballonkatheters



2. Beschreibung der Medikamentenbeschichtung

Bei der Medikamentenbeschichtung handelt es sich um eine nicht-polymerbasierte Formulierung, bestehend aus Paclitaxel als aktiver pharmazeutischer Wirkstoff und dem Trägerstoff Nordihydroguajarsäure (NDGA). Die Beschichtung bedeckt die Arbeitsoberfläche des Ballons, einen Teil der Ballonkegel und das Scoring-Element des AngioSculpt®X Katheters mit einer durchschnittlichen Oberflächenkonzentration von 3 µg/mm². Wesentliches funktionales Merkmal der Formulierung ist, während der Inflation die Abgabe von Paclitaxel an das Gewebe der Gefäßwand zu ermöglichen.

II. INDIKATIONEN

Der medikamentenbeschichtete AngioSculpt®X PTCA Scoring-Ballon ist für die Behandlung hämodynamisch signifikanter Koronarstenosen, einschließlich In-Stent-Arteriosklerose mit dem Ziel einer Verbesserung der myokardialen Perfusion vorgesehen.

III. KONTRAINDIKATIONEN

Der AngioSculpt®X Katheter sollte in den folgenden Fällen nicht verwendet werden:

- Koronarläsionen, die sich nicht für die Behandlung durch perkutane Revaskularisation eignen.
- Koronararterienstenose mangels signifikanter Stenose.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Paclitaxel oder Paclitaxel-verbundene Verbindungen.
- Patienten, die keine antithrombozytäre und/oder antikoagulatorische Therapie erhalten können.
- Frauen, die stillen, schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden oder Männer, die beabsichtigen, ein Kind zu zeugen.

IV. WARNHINWEISE

- Um das Risiko von Gefäßschäden zu minimieren, sollte der Durchmesser des aufgedehnten Ballons in etwa dem Durchmesser des Gefäßes, proximal und distal der Stenose, entsprechen.
- Eine PTCA bei Patienten, die ungeeignete Kandidaten für eine Koronararterien-Bypass-Operation waren, ist sorgfältig abzuwägen, dazu zählt eine mögliche hämodynamische Überwachung während der PTCA, da die Behandlung dieser Patientenpopulation besondere Risiken birgt.
- Wenn der Katheter in das Gefäßsystem vordringt, sollte seine Handhabung unter qualitativ hochwertiger Durchleuchtungskontrolle erfolgen. Den Katheter nur dann weiter vorschieben oder herausziehen, wenn der Ballon unter Vakuum vollständig entleert ist. Ist während der Handhabung ein Widerstand zu spüren, ist die Ursache des Widerstandes zu bestimmen, bevor fortgefahren wird.
- Während der Inflation des Ballons ist der Sollberstdruck (RBP) nicht zu überschreiten. Der RBP basiert auf Ergebnissen von In-vitro-Tests. Bei oder unterhalb ihres RBP kommt es bei mindestens 99,9 % (mit Konfidenzniveau von 95 %) der Ballons nicht zum Platzen. Um einen Überdruck zu verhindern, wird die Verwendung eines Drucküberwachungsgeräts empfohlen.
- PTCA sollten ausschließlich in Krankenhäusern durchgeführt werden, wo rasch eine Notfall-Bypassoperation der Koronararterien durchgeführt werden kann, sollte es zu einer potentiellen kardiovaskulären Verletzung oder lebensbedrohlichen Komplikation kommen.
- Es sind ausschließlich die empfohlenen Ballon-Inflationsmittel zu verwenden. Für die Inflation des Ballons niemals Luft oder ein sonstiges gasförmiges Medium verwenden.
- Gehen Sie mit Vorsicht vor, wenn Sie den AngioSculpt®X Katheter in einem frisch eingesetzten Stent verwenden. Der AngioSculpt®X Katheter ist in klinischen Studien nicht für die Post-Dilatation von Stents oder Läsionen, distal zu frisch eingesetzten Stents getestet worden.
- Das Produkt ist vor dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum zu verwenden.

V. VORSICHTSMASSNAHMEN

- Den AngioSculpt®X Katheter nicht in ein Salzbad tauchen. Der Kontakt mit Flüssigkeiten vor der Einführung kann die therapeutische Medikamentenabgabe beeinträchtigen. Um die therapeutische Medikamentenabgabe zu gewährleisten, sind alle Produkte, bei denen der Ballon vor Gebrauch mit Flüssigkeiten in Kontakt kam, zu ersetzen.
- Die Handhabung des AngioSculpt®X Katheters vor Gebrauch sollte wenn immer möglich mit trockenen, sterilen Handschuhen erfolgen. Es sollte darauf geachtet werden, dass während der Präparation und Einführung der Kontakt mit dem beschichteten Ballonsegment des AngioSculpt®X Katheters minimiert wird.
- Zur Gewährleistung der therapeutischen Medikamentenabgabe:
 - Den AngioSculpt®X Katheter niemals vor Erreichen der Zielläsion aufdehnen.
 - Der AngioSculpt®X Katheter sollte auf effiziente Weise (d.h. ≤ 3 Minuten) an seinen Zielort vorgeschoben und unverzüglich aufgedehnt werden.
- Die Ballondilatation für mindestens 30 Sekunden aufrechterhalten.
- Es sollte eine Prädilatation mit einem unbeschichteten Standard-PTCA-Ballon durchgeführt werden.

- Den AngioSculpt®X Katheter stets unter Unterdruck vorschieben und zurückziehen. Wann immer möglich, sollte der AngioSculpt®X Katheter die abschließende Behandlung des Gefäßes darstellen.
- Der AngioSculpt®X Katheter ist zur Behandlung einer einzelnen Läsion an einem Patienten vorgesehen. Verwenden Sie den AngioSculpt®X Katheter nicht erneut, um zusätzliche Läsionen aufzudehnen.
- Überprüfen Sie den Katheter vor einer Angioplastie, um die Funktionalität und die Unversehrtheit des Katheters sicherzustellen, und um zu gewährleisten, dass sich dessen Größe und Länge für die bestimmte Läsion, für die er zum Einsatz kommt, eignet.
- Der AngioSculpt®X Katheter darf ausschließlich von Ärzten genutzt werden, die in der Durchführung perkutaner transluminaler Koronarangioplastien geschult sind.
- Vor, während und nach der Behandlung mit dem AngioSculpt®X Katheter sollte eine angemessene duale Thrombozytenaggregationshemmer-, Antikoagulans- und koronare Vasodilatator-Therapie verabreicht werden. Die Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern für weniger als 3 Monate nach der Behandlung mit dem AngioSculpt®X Katheter ist nicht untersucht worden und den Patienten der ersten Studie am Menschen wurde eine duale Thrombozyten-aggregationshemmenden Therapie, bestehend aus Aspirin, entweder in Kombination mit Clopidogrel oder Ticlopidin, für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit dem AngioSculpt®X Katheter verabreicht.
- Den Katheterschaft nicht über 180 Grad drehen, wenn die Bewegung der Spitze eingeschränkt ist.
- Den Katheter Luer-Anschluss beim Gebrauch nicht mehr als fünf (5) Drehungen drehen.
- Den AngioSculpt®X Katheter nicht über den biegsamen Teil des Führungsdrahtes vorschieben oder zurückziehen.
- Ein Versetzen des Katheters, einschließlich Vorschieben und Zurückziehen, sollte durch Greifen des Hypotubeschaftes erfolgen.
- Ist beim Bewegen des Katheters ein ungewöhnlicher Widerstand zu spüren oder wird vermutet, dass der Führungsdraht geknickt wurde, vorsichtig das gesamte Kathetersystem (AngioSculpt®X Katheter und steuerbarer Führungsdraht) als eine Einheit entfernen.
- Weist die Durchleuchtungskontrolle darauf hin, dass der AngioSculpt®X Katheter über das Ende des Führungsdrahtes hinausgeschoben wurde, den Katheter herausziehen und den Führungsdraht erneut laden, bevor ein erneutes Vorschieben erfolgt.
- Die Verwendung des AngioSculpt®X Katheters in Verbindung mit anderen medikamentenbeschichteten Ballons oder Medikament verabreichenden Stents zur Behandlung der gleichen Läsion im gleichen Eingriff oder innerhalb von 90 Tagen, ist nicht empfohlen. Die Sicherheit einer Kombination unterschiedlicher Arzneimittel verabreichender Produkte ist nicht untersucht worden.
- Das Instrument NICHT resterilisieren oder wiederverwenden, da dadurch die Gebrauchsfähigkeit des Instruments beeinträchtigt werden kann und das Risiko der Kreuzkontamination durch ungeeignete Aufbereitung erhöht wird.
- Die Wiederverwendung des für den einmaligen Gebrauch bestimmten Instrumentes kann zu schweren Verletzungen oder zum Tod des Patienten führen und macht die vom Hersteller gewährten Garantien nichtig.

VI. ARZNEIMITTEL-INFORMATION

Wirkungsweise

Die Beschichtung des AngioSculpt®X medikamentenbeschichteten PTCA Scoring-Ballonkatheters enthält Paclitaxel, ein anti-proliferativer pharmazeutischer Wirkstoff, der sich gezielt mit Mikrotubuli verbindet und diese stabilisiert. Durch Blockierung der Mikrotubuli-Depolymerisation beeinflusst Paclitaxel die Hemmung der Proliferation und Migration glatter Muskelzellen und Fibroblasten sowie die Sekretion der extrazellulären Matrix. Die Kombination dieser Effekte führt zu der Inhibierung der neointimalen Hyperplasie und verhindert so eine Restenose.

Pharmakokinetik

Der maximale Paclitaxel-Plasmaspiegel, gemessen nach 10 Minuten am porcinen Modell, lag bei 4,6 ng/ml, deutlich geringer als der Myelosuppressionswert von ≥ 85 ng/ml. Nach 24 Stunden fiel der Paclitaxel-Plasmaspiegel auf unter 0,4 ng/ml. Der Trägerstoff NDGA

konnte im Plasma nicht nachgewiesen werden (LOQ: 2 ng/ml). Die beobachteten Höchstwerte und die Gesamtkonzentration im Serum für den AngioSculpt®X Katheter sind daher in etwa 50 bis 200 Mal niedriger als die für pharmazeutisches Paclitaxel angegebenen Werte (3-h-Infusion, Taxol™ Packungsbeilage: T1/2 = 12,1 bis 20,2 Stunden, Cmax = 2170 bis 3650 ng/ml, und AUC = 7952 bis 15007 ng*h/ml). Nach 10 Minuten erreichte der Paclitaxel-Gewebespiegel an der Zielläsion 7,1 % der Nenndosis des Medikaments, d.h. 142 ng/mg. Zwischen Tag 1 und Tag 28 stabilisierte sich der Gewebespiegel bei 1,1 % der Nenndosis des Medikaments, d.h. 15 ng/mg. Die mittlere Konzentration von Paclitaxel in den Koronararterien lag ungefähr bei 10 μ M, was innerhalb des Bereiches der Paclitaxel-Konzentrationen liegt (0,1 bis 10 μ M/l), der bekanntlich die Proliferation menschlicher arterieller glatter Muskelzellen (Axel et al., 1997) hemmt. Der Trägerstoff NDGA konnte in der Arterienwand nicht nachgewiesen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Es wurden keine peer-reviewed Wechselwirkungsstudien für den AngioSculpt®X Katheter durchgeführt. Aus diesem Grund sollte für alle zeitgleich eingesetzten medikamentösen Behandlungen die Gebrauchsanweisung auf Wechselwirkungen mit Paclitaxel geprüft werden. Bei der Anwendung des AngioSculpt®X Katheters an einem Patienten, der ein Medikament einnimmt, was bekannte Wechselwirkungen mit Paclitaxel aufweist, oder bei Beginn einer medikamentösen Behandlung an einem Patienten, der kürzlich einer Behandlung mit dem AngioSculpt®X Katheter unterzogen wurde, sollte das Risiko sowohl für lokale als auch systemische Arzneimittelwechselwirkungen beachtet werden. Paclitaxel wird durch das Zytochrom P450 Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 abgebaut und ist ein Substrat von P-Glykoprotein. Wirkstoffe, die mit diesen Isoenzymen konkurrieren oder sie hemmen, können zu einem erhöhten Paclitaxel-Spiegel führen. Vorsicht ist geboten, wenn Paclitaxel mit Substraten oder Hemmern des Zytochroms P450 Isoenzyme CYP2C8 und CYP3A4 verabreicht wird, insbesondere da keine verlässlichen klinischen Daten zu Wechselwirkungen vorliegen.

Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxikologie

Es sind keine Langzeittierstudien veröffentlicht worden, die das karzinogene Potenzial von Paclitaxel untersuchen. Ebenso liegen keine hinreichenden und genau kontrollierten Studien zur Wirkung von Paclitaxel bei schwangeren Frauen oder Männern, die beabsichtigen, Kinder zu zeugen, vor. Paclitaxels Wirkprinzip umfasst eine Störung der Zellproliferation durch Stabilisierung von Mikrotubuli, was einen Chromosomenverlust während der Zellteilung zur Folge haben kann. Obwohl Paclitaxel im Ames-Test oder in den CHO/HGPRT- und Salmonella-Assays nicht mutagen war, verursachte diese indirekte Wirkung im In-vitro- und In-vivo-Mikronukleus-Genotoxizitätstest nachweislich eine Fragmentierung der DNA. Berichten zufolge verursacht Paclitaxel zudem Chromosomenaberrationen in primären humanen Lymphozyten.

Der behandelnde Arzt sollte den potenziellen medizinischen Nutzen des AngioSculpt®X Katheters gegen diese möglichen genotoxischen und reproduktiven Risiken abwägen.

VII. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Potenzielle unerwünschte Wirkungen umfassen Folgendes, sind jedoch nicht darauf beschränkt:

<ul style="list-style-type: none"> • Tod • Herzinfarkt (akuter Myokardinfarkt) • Kompletter Verschluss der behandelten Koronararterie • Dissektion, Perforation, Reißen oder Verletzung der Koronararterie • Perikardtamponade • Keine/langsame Wiederdurchblutung des behandelten Gefäßes • Notfall-Koronararterien-Bypass (CABG) • Perkutane koronare Notfallintervention • CVA/Schlaganfall • Pseudoaneurysma • Restenose des dilatierten Gefäßes • Instabile Angina • Thromboembolie oder retinierte GerätekompONENTEN 	<ul style="list-style-type: none"> • Unregelmäßiger Herzrhythmus (Arrhythmien, einschließlich lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien) • Schwere niedriger (Hypotonie)/hoher (Hypertonie) Blutdruck • Koronararterienspasmus • Hämorrhagie oder Hämatom • Erforderliche Bluttransfusion • Chirurgische Rekonstruktion des vaskulären Gefäßzugangs • Erzeugung einer Bahn für den Blutfluss zwischen der Arterie und der Vene in der Leistengegend (Arteriovenöse Fistel) • Arzneimittelreaktionen, allergische Reaktionen auf Röntgenfarbstoff (Kontrastmittel) • Infektion • Allergische Reaktion auf die Medikamentenbeschichtung
---	--

Es sind weitere unerwünschte Ereignisse möglich, die zu diesem Zeitpunkt nicht vorzusehen sind.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN STUDIE

Multizentrische klinische Studie zur erstmaligen Anwendung am Menschen

STUDIENAUFBAU

PATENT-C war eine erstmalig am Menschen erprobte, multizentrische, kontrollierte, randomisierte, einfach verblindete, prospektive klinische Prüfung für den Vergleich des neuartigen Paclitaxel-beschichteten AngioSculpt Scoring-Ballons mit ansonsten identischen, im Handel erhältlichen unbeschichteten AngioSculpt Ballons bei Patienten mit signifikanter ($\geq 70\%$) In-Stent-Arteriosklerose (unbeschichtetes Metall) der Koronararterie. In der Studie wurden die Wirksamkeit, die Sicherheit und die akute Toleranz des Paclitaxel-beschichteten AngioSculpt Ballons zur Hemmung einer Bare-Metal-In-Stent-Restenose (BMS) untersucht. Es nahmen insgesamt 61 Patienten an fünf klinischen Standorten teil: 4 Standorte in Deutschland und 1 Standort in Brasilien. Für den Paclitaxel-beschichteten Ballon wurden 33 Patienten, in die unbeschichtete Kontrollgruppe 28 Patienten randomisiert. Gemäß Studienprotokoll war ein Follow-Up erforderlich, dass eine quantitative Koronarangiographie (QCA) 6 Monate nach dem Indexverfahren sowie ein klinisches Follow-Up 30 Tage sowie 6, 12 und 24 Monate nach dem Indexverfahren umfasste. Die QCA-Analyse aller Aufnahmen des Interventionsverfahrens, alle 6-monatigen Follow-Up-Angiographien, Revaskularisation der Zielläsion bis zum 6-monatigen Follow-Up und alle sonstigen ungeplanten Angiographien oder Reinterventionen bis zu 6 Monaten erfolgten auf verblindete Weise durch ein unabhängiges Kernlabor. Zusätzlich entschied ein verblindetes, unabhängiges Clinical Events Committee (CEC) über alle Todesfälle, Myokardinfarkte, Revaskularisationen von Zielläsion und Zielgefäß sowie Fehlfunktionen des Gerätes.

Das primäre Wirksamkeitsziel war der Nachweis einer Reduzierung des späten In-Segment-Lumenverlustes (LLL) in der beschichteten Ballongruppe im Vergleich zur unbeschichteten Gruppe nach 6 Monaten gemäß QCA-Analyse. Sekundäre Endpunkte umfassten den prozeduralen Erfolg, schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) über 6 Monate hinweg und die individuellen klinischen Endpunkte wie Tod, Stent-Thrombose, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation im Verlauf der 6 Monate. Darüber hinaus wurden dieselben individuellen klinischen Endpunkte wie Tod, Stent-Thrombose, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation der Patienten über 12 Monate hinweg nachverfolgt, mit dem Ziel, die langfristige Sicherheit zu bewerten.

Die Ergebnisse wurden auf Intent-to-treat- (ITT) und Per-Protocol-Basis (PP) analysiert. Die ITT-Population umfasste die

Patientengruppierung nach Randomisierung, unabhängig davon, welche Behandlung tatsächlich erfolgte. Die PP-Population umfasste die Patientengruppierung nach tatsächlich erhaltener Behandlung. Bei allen 28 Patienten (und 30 Läsionen), die in die unbeschichtete Gruppe randomisiert wurden, war die Behandlung mit einem unbeschichteten AngioSculpt Instrument erfolgreich und sie qualifizierten sich somit für die Aufnahme in die ITT- und PP-Analysen. Da 3 Patienten der beschichteten Gruppe keine Behandlung mit einem beschichteten AngioSculpt erhalten hatten, wurden 3 der 33 Patienten und Läsionen in der beschichteten ITT-Population von der PP-Population ausgeschlossen, womit 30 Patienten/Läsionen in der PP-Population verblieben.

PRIMÄRER WIRKSAMKEITSENDPUNKT

Später Lumenverlust nach 6 Monaten

Die PATENT-C-Studie erreichte den primären Endpunkt der Studie des In-Segment-LLL (berechnet als Differenz zwischen dem angiographischen Mindestlumendurchmesser [MLD] vor dem Eingriff und beim Follow-Up nach 6 Monaten) gemäß QCA. LLL lag nach 6 Monaten für den unbeschichteten Ballon bei $0,48 \pm 0,51$ sowohl für die ITT- als auch die PP-Analyse, verglichen mit jeweils $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) und $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) für die beschichteten ITT- und PP-Gruppen (Tabelle 1).

Tabelle 1: LLL bei Follow-Up nach 6 Monaten gemäß QCA (ITT- und PP-Population)

Population	Verfügbare Läsionen für die Analyse	Unbeschichteter Ballon	Paclitaxel-beschichteter Ballon	p-Wert
In-segment LLL, mm	ITT 27 unbeschichtet/ 27 beschichtet	$0,48 \pm 0,51^*$	$0,17 \pm 0,40^*$	0,01
In-segment LLL, mm	PP 27 unbeschichtet/ 24 beschichtet	$0,48 \pm 0,51^*$	$0,12 \pm 0,26^*$	0,009

* Werte sind Mittelwerte \pm SD

SEKUNDÄRE ENDPUNKTE UND FORTLAUFENDE ÜBERWACHUNG DER SICHERHEIT

Prozeduraler Erfolg

In Übereinstimmung mit dem Protokoll, welches den prozeduralen Erfolg als Stenose mit $< 50\%$ Durchmesser (gemäß Kernlaboranalyse) und dem Ausbleiben stationärer MACE definiert, wurde für die drei Patienten, bei denen die Läsion nicht mit dem AngioSculpt überschritten/erreicht werden konnte, eine Fehlfunktion des Gerätes und kein prozedurales Versagen verzeichnet. Des Weiteren wurde gemäß den Angaben im Protokoll bezüglich der Berechnung der Erfolgsrate als Anzahl der Patienten mit erzielttem prozeduralen Erfolg, dividiert durch die Gesamtanzahl der mit dem medikamentenbeschichteten AngioSculpt Instrument behandelten Patienten, die 3 Patienten, die nicht mit einem AngioSculpt Instrument behandelt wurden aus der Berechnung der prozeduralen Erfolgsrate genommen. Die Erfolgsrate betrug daher in der medikamentenbeschichteten Gruppe 100% und in der unbeschichteten Ballongruppe 92,6%. Der ausbleibende Erfolg in der unbeschichteten Gruppe ist auf einen Patienten zurückzuführen, bei dem ein stationäres MACE auftrat und einen weiteren Patienten mit einer verbleibenden Stenose von $> 50\%$ Durchmesser gemäß QCA. Die Erfolgsraten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Prozedurale Erfolgsrate

Prozedurale Erfolgsrate	Unbeschichteter Ballon	Paclitaxel-beschichteter Ballon	p-Wert
Erfolgsrate, Erfolgreich/ Gesamtanzahl (%) der mit dem AngioSculpt Instrument behandelten Patienten	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Werte sind n (%), * Angiogramm für einen Patienten der unbeschichteten Gruppe nicht verfügbar, daher keine Gewissheit über prozeduralen Erfolg; aus diesem Grund N = 27 Patienten.

MACE bis zu 6 Monaten

Zuerkanntes MACE wurde als Herztod, MI des Zielgefäßes oder klinisch bedingte Revaskularisation der Zielläsion (TLR) über 6 Monate hinweg definiert. Die MACE-Raten wurden berechnet durch Zählung eines Ereignistyps pro Patient: Sobald ein Patient einen Endpunkt erreicht hat, wurden nachfolgende Ereignisse des gleichen Endpunktes für diesen Patienten nicht gezählt. Die kumulative MACE-Rate betrug innerhalb der

6 Monate nach Indexverfahren 32,1 % in der unbeschichteten Gruppe und 6,1 % in der beschichteten. Die Rate für MI des Zielgefäßes (TV-MI) betrug in der unbeschichteten Gruppe 7,1 % und in der beschichteten Gruppe Null. Die Rate der klinisch bedingten TLR betrug in der unbeschichteten Gruppe 32,1 % im Vergleich zu 3 % in der beschichteten Gruppe. In der unbeschichteten Gruppe starb kein Patient aufgrund kardialer Ursachen und 1 Patient (3 %) der beschichteten Gruppe erlitt einen Herztod. Der Herztod des Patienten der beschichteten Gruppe wurde als sekundär zu einem MI in einem Nicht-Zielgefäß als Folge einer Nicht-TVR, ausgeführt am Vortag des Todes, bestimmt. Tabelle 3 und 4 geben einen Überblick über die MACE-Raten bis zu 6 Monaten nach dem Eingriff in den ITT- und PP-Populationen.

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte für MACE bei Follow-Up nach 6 Monaten, ITT-Population

Sekundärer Endpunkt Ereignis	Unbeschichteter Ballon, N = 28 Patienten	Paclitaxel-beschichteter Ballon, N = 33 Patienten	p-Wert
Alle MACE	9 (32,1 %)	2 (6,1 %)	0,016
Herztod	0	1 (3,0 %)	1,0
Zielgefäß MI	2* (7,1 %)	0	0,21
klinisch bedingte TLR	9* (32,1 %)	1 (3,0 %)	0,004

Werte sind n (%), * Ein Patient der unbeschichteten Gruppe erlitt zwei TV-MI und eine TLR, wird jedoch, wie üblich, einmal gezählt als Endpunkt erreicht.

Tabelle 4: Sekundärer Endpunkt für MACE bei Follow-Up nach 6 Monaten, PP-Population

Sekundärer Endpunkt Ereignis	Unbeschichteter Ballon, N = 28 Patienten	Paclitaxel-beschichteter Ballon, N = 30 Patienten	p-Wert
Alle MACE	9 (32,1 %)	1 (3,3 %)	0,005
Herztod	0	1 (3,3 %)	1,0
Zielgefäß MI	2* (7,1 %)	0	0,23
klinisch bedingte TLR	9* (32,1 %)	0	0,0006

Werte sind n (%), * Ein Patient der unbeschichteten Gruppe erlitt zwei TV-MI und eine TLR, wird jedoch, wie üblich, einmal gezählt als Endpunkte erreicht.

Individuelle klinische Endpunkte bis zu 6 Monaten

Bei allen Patienten wurden die individuellen klinischen Endpunkte wie Stent-Thrombose (Ereignis und Zeitpunkt), Tod (kardial/nicht-kardial), MI (Zielgefäß oder sonstige Infarkte) und wiederholte Revaskularisation (klinisch bestimmte TLR, klinisch bestimmte TVR, sonstige Revaskularisationen) über 6 Monate hinweg nachverfolgt. Die Raten der individuellen klinischen Endpunkte wurden durch die einmalige Zählung eines Ereignisses pro Typ pro Patient berechnet. In keiner der beiden Gruppen trat der Fall einer Stent-Thrombose auf. Zusätzlich zu dem im vorherigen Abschnitt angegebenen Herztod (MACE über 6 Monate), trat bei einem Patient der unbeschichteten Gruppe ein nicht kardial bedingter Tod ein (ITT- und PP-Analyse). Die MI-Raten fielen für beide Gruppen ähnlich aus. Die klinisch bestimmte TVR-Rate lag in der unbeschichteten Gruppe bei 35,7 %, einschließlich 9 Patienten (32,1 %), die ebenso den Endpunkt einer klinisch bedingten TLR (ITT und PP) erreicht hatten. In der unbeschichteten Gruppe trat bei einem Patient eine klinisch bedingte TLR (und daher ebenso eine TVR) in der ITT-Analyse auf. Da dieser Patient nicht Teil der PP-Population war, da er kein medikamentenbeschichteten AngioSculpt erhielt, trat in der PP-Population der beschichteten Gruppe bei keinem der Patienten eine klinisch bedingte TVR oder TLR auf. Die Raten der individuellen klinischen Endpunkte über 6 Monate hinweg sind in Tabelle 5 und 6 angegeben, welche einen Überblick über die Ereignisse für den Zeitraum von 12 Monaten bieten.

Alle Todesfälle, Myokardinfarkte, koronare Revaskularisationen und Stent-Thrombosen bis zu 24 Monaten

Wenn auch nicht Teil der formalen sekundären Endpunktanalyse, wurden die Patienten hinsichtlich Tod, MI, koronare Revaskularisation und Stent-Thrombose über einen Zeitraum von 24 Monaten, als Teil der fortlaufenden Sicherheitsüberwachung nachverfolgt. Zwischen dem 6. und dem 12. Monat der Follow-Up-Phase starb ein Patient der beschichteten Gruppe, sekundär zu TV-MI und möglicherweise einer sehr späten Stent-Thrombose (ST). Der Herztod dieses Patienten wurde nach

Beurteilung eines Prüfärztes als nicht durch das Studienprodukt oder -eingriff bedingt klassifiziert und dies wurde durch das CEC bestätigt. Mit großer Vorsicht aufgrund nicht ausreichender Quelldokumentation, um diese Ereignisse auszuschließen, hat das CEC zusätzlich eine mögliche sehr späte ST und TV-MI bestimmt. Da die mögliche Stent-Thrombose über 1 Jahr nach dem Indexverfahren auftrat (1 Jahr und 3 Tage danach), wurde sie gemäß ARC-Konsensdokument als sehr spät klassifiziert. Da sie jedoch innerhalb des 1-Jahres-Fensters der Follow-Up-Phase von 12 ± 2 Monaten eintrat, wurde sie in die Berechnung der 12-monatigen Ereignisrate aufgenommen. Tabelle 5 (ITT) und 6 (PP) geben einen Überblick über die Ereignisraten bis zum 24. Monat der Follow-Up-Phase.

Tabelle 5: Zuerkannte Todesfälle, Myokardinfarkte, koronare Revaskularisationen und Stent-Thrombosen bis zu 24 Monaten, ITT-Population

Klinischer Endpunkt Ereignis	Unbeschichteter Ballon, N = 28 Patienten	(n) ^a	Paclitaxel-beschichteter Ballon, N = 33 Patienten	(n) ^a	p-Wert
Ereignisse über 6 Monate hinweg					
Alle Stent-Thrombosen	0	28	0	33	-
Alle Todesfälle	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Kardial	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Nicht-kardial	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Alle MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
Zielgefäß MI	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
Nicht-Zielgefäß MI	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Klinisch bedingte TLR	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
Klinisch bedingte TVR†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Alle Revaskularisationen‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05
Ereignisse über 12 Monate hinweg					
Alle Stent-Thrombosen	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Alle Todesfälle	1 (3,6 %)	28	2 (6,3 %)	32	1,0
Kardial	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Nicht-kardial	1 (3,6 %)	28	0	31	0,47
Alle MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,3 %)	32	1,0
Zielgefäß MI	2 (7,4 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,6
Nicht-Zielgefäß MI	0	27	1 (3,1 %)	32	1,0
Klinisch bedingte TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,004
Klinisch bedingte TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,0016
Alle Revaskularisationen‡	12 (44,4 %)	27	7 (21,9 %)	32	0,094
Ereignisse über 24 Monate hinweg					
Alle Stent-Thrombosen	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Alle Todesfälle	1 (3,6 %)	28	3 (9,4 %)	32	0,6
Kardial	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Nicht-kardial	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Alle MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,3 %)	32	0,7
Zielgefäß MI	3 (11,1 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,3
Nicht-Zielgefäß MI	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Klinisch bedingte TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,3 %)	30	0,004
Klinisch bedingte TVR†	10 (37,0 %)	27	2 (6,7 %)	30	0,008
Alle Revaskularisationen‡	12 (44,4 %)	27	7 (22,6 %)	31	0,097

Werte sind n (%).

^a Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten/im Nenner für die Berechnung. Als Beispiel: 12-Monatsraten der unbeschichteten Gruppe, ein Patient starb (kardial) vor Ablauf der 6-monatigen Follow-Up-Phase, daher n = 27, ausgenommen sonstige/nicht kardiale Todesfälle, das heißt n = 28. Für die 12-Monatsraten der beschichteten Gruppe: Ein Patient ohne 12-monatiges Follow-Up und ein weiterer Patient mit Herztod, nicht-TV-MI und sonstige Revaskularisation, das heißt n = 32 für diese Parameter und n = 31 für die verbleibenden Parameter.

†TVR umfasst TVR/Nicht-TLR und TLR

‡Alle Revaskularisationen umfassten Patienten mit TLR, TVR, und Nicht-TVTR

Tabelle 6: Zuerkannte Todesfälle, Myokardinfarkte, koronare Revaskularisationen und Stent-Thrombosen bis zu 24 Monaten, PP-Population

Klinischer Endpunkt Ereignis	Unbeschichteter Ballon, N=28 Patienten	Paclitaxel-beschichteter Ballon, N=30 Patienten		p-Wert	
		(n)*	(n)*		
Ereignisse über 6 Monate hinweg					
Alle Stent-Thrombosen	0	28	0	30	-
Alle Todesfälle	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Kardial	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Nicht-kardial	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Alle MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
Zielgefäß MI	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
Nicht-Zielgefäß MI	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Klinisch bedingte TLR	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
Klinisch bedingte TVR†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Alle Revaskularisationen‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Ereignisse über 12 Monate hinweg					
Alle Stent-Thrombosen	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Alle Todesfälle	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Kardial	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Nicht-kardial	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Alle MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
Zielgefäß MI	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
Nicht-Zielgefäß MI	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
Klinisch bedingte TLR	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
Klinisch bedingte TVR†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Alle Revaskularisationen‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Ereignisse über 24 Monate hinweg					
Alle Stent-Thrombosen	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Alle Todesfälle	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Kardial	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Nicht-kardial	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Alle MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
Zielgefäß MI	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
Nicht-Zielgefäß MI	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Klinisch bedingte TLR	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
Klinisch bedingte TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Alle Revaskularisationen‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Werte sind n (%)

* Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten/im Nenner für die Berechnung. Als Beispiel: 12-Monatsraten der unbeschichteten Gruppe, ein Patient starb (kardial) vor Ablauf der 6-monatigen Follow-Up-Phase, daher n = 27, ausgenommen sonstige/nicht kardiale Todesfälle, das heißt n = 28. Für die 12-Monatsraten der beschichteten Gruppe: Ein Patient ohne 12-monatiges Follow-Up und ein weiterer Patient mit Herztot, nicht-TV-MI und sonstige Revaskularisation, das heißt n = 29 für diese Parameter und n = 28 für die verbleibenden Parameter.

†TVR umfasst TVR/Nicht-TLR und TLR

‡Alle Revaskularisationen umfassen Patienten mit TLR, TVR, und Nicht-TV

FÜR DIE VERWENDUNG DES ANGIOSCUPT® X KATHETERS ERFORDERLICHE MATERIALIEN

WARNHINWEIS – Ausschließlich Materialien für den Einmalgebrauch verwenden. Nicht resterilisieren oder wiederverwenden.

- Femoraler, brachialer oder radialer Führungskatheter (≥ 6 F)
- Hämostaseventil
- Kontrastmittel verdünnt 1:1 mit normaler Kochsalzlösung
- Sterile heparinisierte normale Kochsalzlösung
- 10-cc- und 20-cc-Spritzen für das Spülen und die Präparation des Ballons
- Inflationsvorrichtung (Indeflator)
- 0,014" Koronarer Führungsdraht
- Führungsdraht-Einführer
- Führungsdraht-Drehsicherung
- Röntgenkontrast
- Anschlussstück(zurDrucküberwachungundKontrastmittelinjektion), Verlängerungsdruckschlauch

IX. GEBRAUCHSANWEISUNG

Präparation und Gebrauch des AngioSculpt® X Katheters

Den AngioSculpt® X Katheter vor dem Gebrauch sorgfältig auf Schäden untersuchen und die Unversehrtheit des Katheters überprüfen. Verwenden Sie den Katheter nicht, wenn er gebogen wurde, Knicke aufweist, Komponenten fehlen oder sonstige Schäden vorhanden sind. Nicht verwenden, falls die innere Verpackung bereits geöffnet ist oder Beschädigungen aufweist.

1. Den Patienten im Vorfeld mit einer angemessenen dualen Thrombozytenaggregationshemmer-, Antikoagulans- und koronaren Vasodilatator-Therapie behandeln in Übereinstimmung mit den institutionellen Bestimmungen für perkutane koronare Interventionen.
2. Führen Sie vor Platzierung des Instruments ein Koronarangiogramm durch, in der Ansicht, in der die Zielläsion am besten veranschaulicht wird.
3. Positionieren Sie einen koronaren 0,014"-Führungsdraht Ihrer Wahl über die Zielläsion hinaus.
4. Dilatieren Sie die Läsion mit einem unbeschichteten Standard-PTCA-Ballon in geringerer Größe als das Referenzgefäß vor.
5. Sind mehrere AngioSculpt® X Katheter erforderlich, um die Behandlung abzuschließen, sollten die nachfolgend verwendeten AngioSculpt® X Katheter von minimaler Größe sein und so positioniert werden, dass die Ballons nach Bedarf überlappen, um die Läsion und die Ränder des vorgilatierten Segments zu bedecken. Der AngioSculpt® X Katheter sollte ungefähr 2 mm proximal und distal über das vorgilatierte Segment ragen. Es ist darauf zu achten, das gesamte dilatierte Segment nicht unnötig zu erweitern. Ein Beispiel ist in Abbildung 2 dargestellt.

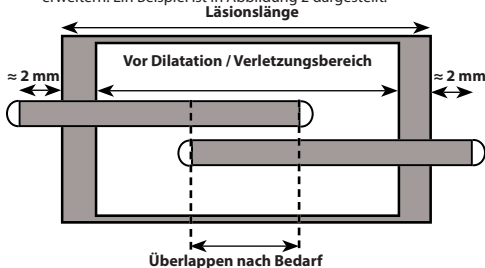


Abbildung 2. Die Ballongrößen ermöglichen ausschließlich die Überlappung, die notwendig ist, um die Läsion angemessen zu behandeln

6. Unter Anwendung einer sterilen Technik, einen AngioSculpt® X Katheter in entsprechender Größe (≤ 1,0 x Durchmesser des Referenzgefäßes (RVD)) aus der sterilen Verpackung nehmen und im sterilen Bereich ablegen.

Vorsicht: Die Handhabung des AngioSculpt® X Ballons vor Gebrauch sollte, wann immer möglich, mit trockenen, sterilen Handschuhen erfolgen. Es sollte darauf geachtet werden, dass während der Präparation und Einführung unnötiger Kontakt mit dem beschichteten Ballonsegment des AngioSculpt® X Katheters minimiert wird.
7. Entfernen Sie die Sonde aus dem Führungsdrahtlumen und den Schutzschlauch aus dem Ballon.
8. Überprüfen Sie den Katheter, um sicherzustellen, dass alle Komponenten intakt sind.
9. Spülen Sie das Führungsdrahtlumen mit Kochsalzlösung und achten Sie dabei darauf, den Ballon trocken zu halten.

Vorsicht: Den AngioSculpt® X Katheter nicht in ein Salzbad tauchen. Ersetzen Sie das komplette Instrument, sobald der dazugehörige Ballon vor Gebrauch mit Flüssigkeiten in Kontakt kam.
10. Verbinden Sie eine 20-cc-Spritze mit 2-3-cc-Röntgenkontrastmittel mit dem Füllanschluss des Katheterballons.
11. Unter Verwendung der 20-cc-Spritze, gefüllt mit 2-3-cc-Röntgenkontrastmittel Luft aus dem Katheterballonlumen absaugen/entfernen und für 30 Sekunden im Vakuum lassen.
12. Das Vakuum vorsichtig in der 20-cc-Spritze lösen und diese vom Füllanschluss des Ballons abnehmen.

13. Die Inflationsvorrichtung (Indeflator), gefüllt mit einem 50:50 Gemisch aus Röntgenkontrastmittel und normaler Kochsalzlösung, am Füllanschluss des Ballons befestigen, indem ein Meniskus erzeugt wird. Vermeiden Sie die Einführung von Luftblasen in das Katheterballonlumen.
14. Mit Hilfe der Inflationsvorrichtung absaugen, im Vakuum verriegeln. **ANMERKUNG: Vor der Einführung muss die gesamte Luft aus dem Ballon entfernt und mit dem Kontrastmittel verdrängt werden (Falls erforderlich die Schritte 11-14 wiederholen). Vorsicht: Um eine therapeutische Freisetzung zu ermöglichen, den AngioSculpt®X Katheter niemals vor Erreichen der Zielläsion aufdehnen.**
15. Den AngioSculpt®X Katheter über den koronaren Führungsdraht zur Zielläsion vorschieben. **ANMERKUNG: Beim erneuten Laden des Katheters auf den Führungsdraht sollte der Katheter abgestützt werden, um zu gewährleisten, dass der Führungsdraht nicht mit dem Ballon in Kontakt kommt. Den AngioSculpt®X Katheter nicht über den biegsamen Teil des Führungsdrahts vorschieben oder zurückziehen. Den Katheter nur dann weiter vorschieben oder herausziehen, wenn der Ballon unter Vakuum vollständig entleert ist. Ist während der Handhabung ein Widerstand zu spüren, ist die Ursache des Widerstandes zu bestimmen, bevor fortgefahren wird. Vorsicht: Um eine angemessene Freisetzung des Medikaments zu gewährleisten, sollte der AngioSculpt®X Katheter auf effiziente Weise an die Zielstelle vorgeschoben und unverzüglich aufgedehnt werden. Die Ballondilatation für mindestens 30 Sekunden aufrechterhalten.**
16. Den Ballon relativ zur Läsion positionieren, dabei mindestens eine Abdeckung von 2 mm proximal und distal über die Ränder des vorgilatierten Läsionssegmentes gewährleisten und den Ballon auf den passenden Druck aufdehnen (Konformitätsübersicht als Referenz heranziehen, in der Produktverpackung enthalten).
17. Den AngioSculpt®X Ballon gemäß des folgenden empfohlenen Protokolls aufdehnen:
- 2 Atmosphären
 - Den Inflationsdruck alle 10-15 Sekunden um 2 Atmosphären erhöhen, bis die vollständige Inflation des Instrumentes erzielt wurde.
 - Kann nach Ermessen des Arztes auf Maximaldruck, das heißt < RBP aufgedehnt werden (unter Berücksichtigung des geschätzten Inflationsdurchmessers des Instruments bei einem bestimmten Druck).
18. Führen Sie nach Abschluss der Behandlung mit dem Instrument ein Koronarangiogramm (in der gleichen Ansicht(en) wie in Schritt 2) der Zielläsion durch.
19. Um den AngioSculpt®X Katheter zu entfernen, die Inflationsvorrichtung mit Unterdruck betreiben und sicherstellen, dass der Ballon vollständig entleert ist. Der Katheter sollte ausschließlich durch Greifen des Hypotubeschafes herausgezogen werden. **ANMERKUNG: Den Katheterschaft nicht über 180 Grad drehen, wenn die Bewegung der Spitze eingeschränkt ist. Den Katheter Luer-Anschluss beim Gebrauch nicht mehr als fünf (5) Drehungen drehen. Ein Versetzen des Katheters, einschließlich Vorschieben und Zurückziehen, sollte durch Greifen des Katheterschafes erfolgen.**
20. Inspizieren Sie alle Komponenten, um sicherzustellen, dass der Katheter intakt ist. Befolgen Sie die Vorgaben Ihrer Institution hinsichtlich der Entsorgung möglicher Gefahrenstoffe. Sollte eine Fehlfunktion des Instrumentes auftreten oder sollten bei der Überprüfung etwaige Mängel festgestellt werden, spülen Sie das Führungsdrahtlumen und reinigen Sie die Außenfläche des Katheters mit Kochsalzlösung. Bewahren Sie den Katheter in einem verschlossenen Beutel für Gefahrenstoffe auf und kontaktieren Sie Spectranetics oder die autorisierte Vertretung in der EU, um weitere Anweisungen zu erhalten. **ANMERKUNG: Wann immer möglich, sollte der AngioSculpt®X Katheter die abschließende Behandlung des Gefäßes darstellen.**
21. Entfernen Sie den koronaren Führungsdraht und führen Sie nach Abschluss aller Interventionen ein Koronarangiogramm (in der gleichen Ansicht(en) wie in Schritt 2) der Zielläsion durch.
22. Entfernen Sie alle Katheter und versorgen Sie die arterielle Zugangsstelle gemäß den Vorgaben in Ihrer Institution.

X. BESCHRÄNKTE GARANTIE DES HERSTELLERS

Der Hersteller garantiert, dass der medikamentenbeschichtete AngioSculpt®X PTCA Scoring-Ballonkatheter keine Material- und Verarbeitungsfehler aufweist, wenn er vor dem angegebenen Verwendungsdatum genutzt wird und die Verpackung unmittelbar vor der Verwendung ungeöffnet und unbeschädigt ist. Die Haftung des Herstellers im Rahmen dieser Garantie beschränkt sich auf den Ersatz oder die Erstattung des Kaufpreises etwaig mangelhafter AngioSculpt®X medikamentenbeschichteter PTCA. Der Hersteller haftet nicht für zufällige, spezifische oder entstandene Schäden, die sich aus der Verwendung des AngioSculpt®X medikamentenbeschichteten PTCA ergeben. Beschädigungen des AngioSculpt®X medikamentenbeschichteten PTCA, die durch Missbrauch, Modifizierung, unsachgemäße Lagerung oder Handhabung verursacht wurden oder ein sonstiges Nichtbeachten dieser Gebrauchsanweisung machen diese beschränkte Garantie nichtig. **DIESE BESCHRÄNKTE GARANTIE ERSETZT AUSDRÜCKLICH ALLE ANDEREN AUSDRÜCKLICHEN ODER STILLSCHWEIGENDEN GARANTIEEN, EINSCHLIESSLICH DER STILLSCHWEIGENDEN GARANTIE DER MARKTGÄNGIGKEIT ODER EIGNUNG FÜR EINEN BESTIMMTEN ZWECK.** Keine natürliche oder juristische Person, einschließlich aller autorisierten Vertreter oder Händler des Herstellers, ist berechtigt, diese beschränkte Garantie zu verlängern oder zu erweitern, und entsprechende Versuche sind nicht gegen den Hersteller einklagbar.

Cathéter à ballonnet d'abrasion pour Angioplastie coronaire transluminale percutanée (PTCA) enrobé d'un médicament AngioSculpt®X
Système de distribution Rapid Exchange (RX)

French / Français

MODE D'EMPLOI

LIRE SOIGNEUSEMENT TOUTES LES INSTRUCTIONS AVANT L'UTILISATION. LE NON-RESPECT DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PEUT ENTRAÎNER DES COMPLICATIONS.

REMARQUE : Ces instructions sont valables pour tous les diamètres et longueurs de ballonnet.

STÉRILE : Stérilisé à l'oxyde d'éthylène. **Apyrogène. Ne pas l'utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.**

CONTENU : Un (1) Cathéter à ballonnet d'abrasion pour PTCA (angiographie coronaire transluminale percutanée) enrobé d'un médicament. **ENTREPOSAGE :** Entreposer dans un endroit sec, sombre et frais.

I. DESCRIPTION DU DISPOSITIF

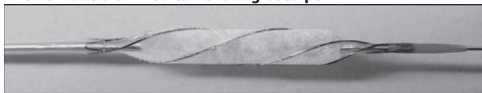
1. Description du cathéter pour PTCA

Le cathéter à ballonnet d'abrasion pour PTCA (angiographie coronaire transluminale percutanée) enrobé d'un médicament AngioSculpt®X est un cathéter pour PTCA standard avec un ballonnet d'abrasion près de l'extrémité distale. L'extrémité distale du cathéter comporte un ballonnet conventionnel en mélange de nylon et un élément d'abrasion en nitinol avec trois tiges en spirale qui s'enroulent autour du ballonnet. Ces tiges créent des concentrations focales de force de dilatation, ce qui minimise le glissement du ballonnet et contribue à l'expansion luminale des artères sténosées. Le ballonnet d'abrasion est revêtu d'une formulation spécialisée qui comprend un médicament anti-prolifératif, le paclitaxel. Le ballonnet d'abrasion est conçu pour se développer jusqu'à un diamètre et une longueur spécifiés à une pression spécifiée. Des marqueurs radio-opaques classiques aident à positionner le ballonnet dans la sténose.

La figure 1 montre la section distale du cathéter avec le ballonnet d'abrasion. L'extrémité proximale du ballonnet est connectée à une ligne de gonflage du ballonnet.

Le produit est fourni sur une plateforme de distribution Rapide Exchange (RX) ; il est disponible dans les diamètres de ballonnet de 2,0 à 3,5 mm en incréments de 0,5 mm, et dans les longueurs de ballonnet de 10, 15 et 20 mm. La longueur du cathéter est d'environ 137 cm ; elle est compatible avec des fils de guidage de 0,014 pouces et cathéters de guidage de 6F. Le cathéter est livré stérile ; il est destiné à un usage unique.

Figure 1 : Section distale du cathéter à ballonnet d'abrasion pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X



2. Description de l'enrobage médicamenteux

L'enrobage médicamenteux est une formulation non polymère composée d'un ingrédient pharmaceutique actif, le paclitaxel, et d'un excipient, l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA). L'enrobage couvre la surface de travail du ballonnet, une partie des cônes de ballonnet et l'élément d'abrasion du cathéter AngioSculpt®X avec une concentration superficielle moyenne de 3 µg/mm². La principale caractéristique fonctionnelle de la formulation est qu'elle permet la libération du paclitaxel dans les tissus de la paroi vasculaire pendant le gonflage.

II. INDICATIONS

Le ballonnet d'abrasion pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X est indiqué pour le traitement de la sténose coronarienne hémodynamiquement significative, y compris la resténose intra-stent, dans le but d'améliorer la perfusion du myocarde.

III. CONTRE-INDICATIONS

Le cathéter AngioSculpt®X ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Lésions coronariennes inappropriées pour le traitement par revascularisation percutanée.
- Spasme de l'artère coronaire en l'absence de sténose importante.
- Patients présentant une hypersensibilité connue au paclitaxel ou aux composés apparentés au paclitaxel.
- Patients qui ne peuvent pas recevoir le traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant recommandé.
- Femmes qui allaitent, qui sont enceintes ou qui ont l'intention de devenir enceintes ou hommes ayant l'intention d'avoir des enfants.

IV. AVERTISSEMENTS

- Pour réduire le risque d'endommager le vaisseau, le diamètre du ballonnet gonflé doit correspondre approximativement à celui du vaisseau juste proximal et distal de la sténose.
- La PTCA chez les patients qui ne sont pas des candidats acceptables pour l'angioplastie par pontage de l'artère coronaire exige une attention spéciale, y compris un éventuel soutien hémodynamique pendant la PTCA, car le traitement de cette population de patients entraîne un risque particulier.
- Lorsque le cathéter est exposé au système vasculaire, il doit être manipulé sous observation radioscopique de haute qualité. Ne pas faire avancer ni rétracter le cathéter à moins que le ballonnet ne soit entièrement dégonflé sous vide. En cas de résistance au cours de la manipulation, déterminer la cause de cette résistance avant de poursuivre.
- Ne pas dépasser la pression de rupture (RBP) pendant le gonflage du ballonnet. La pression de rupture est basée sur les résultats des essais in-vitro. Au moins 99,9 % des ballonnets (avec une confiance de 95 %) n'éclatent pas à la pression de rupture ou en dessous. Il est recommandé d'utiliser un dispositif de surveillance de la pression pour éviter une surpression.
- La PTCA ne doit être effectuée que dans les hôpitaux où une intervention de greffe de pontage coronarien d'urgence peut être effectuée rapidement en cas de blessure cardiovasculaire ou de complication mettant en danger la vie du patient.
- N'utiliser que le moyen recommandé de gonflage du ballonnet. Ne jamais utiliser d'air ou de produit gazeux pour gonfler le ballonnet.
- Procéder prudemment lors de l'utilisation du cathéter AngioSculpt®X dans un stent récemment déployé. Lors des études cliniques, le cathéter AngioSculpt®X n'a pas été testé pour la post-dilatation des stents ou des lésions distales de stents récemment déployés.
- Utiliser le dispositif avant la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

V. PRECAUTIONS

- Ne pas immerger le cathéter AngioSculpt®X dans un bain de solution saline. Le contact avec des liquides avant l'insertion peut compromettre la délivrance du médicament thérapeutique. Afin de garantir la délivrance du médicament thérapeutique, remplacer tout dispositif dont le ballonnet est entré en contact avec des liquides avant l'utilisation.

- Le cathéter AngioSculpt®X doit être manipulé avec des gants stériles secs chaque fois que possible avant son utilisation. Veiller à limiter le contact avec la portion de ballonnet enrobée du cathéter AngioSculpt®X pendant sa préparation et son insertion.
- Pour garantir la délivrance du médicament thérapeutique
 - Ne jamais gonfler le cathéter AngioSculpt®X avant d'atteindre la lésion ciblée.
 - Le cathéter AngioSculpt®X doit être inséré jusqu'au site ciblé de manière efficace (c'est-à-dire ≤ 3 minutes) et gonflé immédiatement.
- Maintenir le gonflage du ballonnet pendant un minimum de 30 secondes.
- Effectuer une pré-dilatation de la lésion avec un ballonnet de PTCA standard non enrobé.
- Toujours faire avancer et récupérer le cathéter AngioSculpt®X sous pression négative. Chaque fois que possible, le cathéter AngioSculpt®X doit être le dernier traitement du vaisseau.
- Le cathéter AngioSculpt®X est destiné à traiter une lésion unique chez un patient unique ; ne pas réutiliser le cathéter AngioSculpt®X pour dilater d'autres lésions.
- Avant l'angioplastie, examiner le cathéter pour vérifier sa fonctionnalité et son intégrité et pour vérifier que sa taille et sa longueur sont adaptées à la lésion spécifique pour laquelle il sera utilisé.
- Seuls des médecins formés à la réalisation de l'angioplastie coronaire transluminale percutanée doivent utiliser le cathéter AngioSculpt®X.
- Un traitement double approprié antiplaquettaire, anticoagulant et vasodilatateur coronarien doit être administré avant, pendant et après le traitement avec le cathéter AngioSculpt®X. Un traitement antiplaquettaire de moins de 3 mois après le traitement avec le cathéter AngioSculpt®X n'a pas été étudié ; les patients de la première étude sur l'homme ont reçu un traitement antiplaquettaire double composé d'aspirine plus soit du clopidogrel, soit de la ticlopidine, pendant au moins 3 mois après le traitement avec le cathéter AngioSculpt®X.
- Ne pas faire pivoter la tige de cathéter de plus de 180 degrés lorsque l'extrémité est bloquée.
- Ne pas faire pivoter le raccord Luer du cathéter sur plus de cinq (5) tours au cours de l'utilisation.
- Ne pas faire avancer ni rétracter le cathéter AngioSculpt®X par-dessus la portion molle du fil de guidage.
- La manipulation du cathéter, y compris l'avance et le retrait, doit se faire en saisissant la tige de l'hypotube.
- Si une résistance inhabituelle est ressentie lors de la manipulation du cathéter ou si l'on soupçonne que le fil de guidage s'est entortillé, retirer avec précaution la totalité du système de cathéter (cathéter AngioSculpt®X et fil de guidage orientable) d'un bloc.
- Si le guidage radioscopique indique que le cathéter AngioSculpt®X a avancé au-delà de l'extrémité du fil de guidage, retirer le cathéter et recharger le fil avant d'avancer à nouveau.
- Il est déconseillé d'utiliser le cathéter AngioSculpt®X conjointement avec d'autres ballonnets enrobés d'un médicament ou de stents à élution de médicaments pour traiter la même lésion lors de la même intervention ou dans une plage de 90 jours. La sécurité de l'association de différents dispositifs médicamenteux n'a pas été évaluée.
- NE PAS restériliser et réutiliser ce dispositif pour ne pas en compromettre les performances et augmenter le risque de contamination croisée en raison d'un retraitement inadéquat.
- La réutilisation de ce dispositif à usage unique peut causer des blessures graves, voire mortelles, au patient, et annuler la garantie du fabricant.

VI. INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

Mécanisme d'action

Le cathéter à ballonnet d'abrasion pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X contient un agent pharmaceutique anti-prolifératif, le paclitaxel, qui se lie spécifiquement aux microtubules en les stabilisant. En bloquant la dépolymérisation des microtubules, le paclitaxel affecte l'inhibition des cellules du muscle lisse et la prolifération des fibroblastes ainsi que la migration et la sécrétion de la matrice extracellulaire. La combinaison de ces effets entraîne l'inhibition de l'hyperplasie néo-intimale et empêche ainsi la resténose.

Pharmacocinétique

Le niveau plasmatique maximal du paclitaxel après 10 minutes dans le modèle porcin était de 4,6 ng/mL, nettement inférieur au niveau de myélosuppression de ≥85 ng/mL. Après 24 heures, le niveau plasmatique de paclitaxel a chuté à

moins de 0,4 ng/ml. L'excipient NDGA n'a pas pu être détecté dans le plasma (LDD : 2 ng/ml). Les niveaux maximum observés et l'exposition sérique totale du cathéter AngioSculpt®X sont donc environ 50 à 200 fois inférieurs à ceux qui sont rapportés pour le paclitaxel pharmaceutique (perfusion de 3 heures, notice d'accompagnement du Taxol™ : T1/2 = 12,1 à 20,2 heures, Cmax = 2170 à 3650 ng/ml, et AUC = 7952 à 15007 ng·h/ml).

Après 10 minutes, les concentrations tissulaires de paclitaxel à la lésion ciblée atteignent 7,1 % de la dose nominale du médicament, soit 142 ng/mg. Entre 1 et 28 jours, la concentration tissulaire s'est stabilisée à 1,1 % de la dose nominale du médicament, soit 15 ng/mg. La concentration moyenne de paclitaxel dans les artères coronaires était d'environ 10 µM, ce qui est dans la plage de concentrations de paclitaxel (de 0,1 à 10 µM/L) connue pour inhiber la prolifération des cellules de muscle lisse artérielles humaines (Axel et al., 1997). L'excipient NDGA n'a pas été détecté dans la paroi artérielle.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuse évaluée par des pairs n'a étudié le cathéter AngioSculpt®X. Par conséquent, il convient de consulter les instructions d'utilisation de tous les traitements médicamenteux concomitants pour les interactions avec le paclitaxel. Lors de l'utilisation du cathéter AngioSculpt®X sur un patient qui prend un médicament ayant des interactions connues avec le paclitaxel ou lors de la mise en place d'un traitement médicamenteux chez un patient qui a récemment subi un traitement avec le cathéter AngioSculpt®X, il convient de tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses tant locales que systémiques. Le paclitaxel est métabolisé par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450 et c'est un substrat de la glycoprotéine P. Les agents qui sont en concurrence avec ces isoenzymes ou qui les inhibent peuvent entraîner une augmentation des taux de paclitaxel. La prudence est recommandée lors de l'administration de paclitaxel avec des substrats ou des inhibiteurs connus des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450, surtout en l'absence de données cliniques faibles permettant de décrire les effets des interactions médicamenteuses.

Carcinogénéicité, génotoxicité et toxicologie de la reproduction

Aucune étude animale à long terme n'a été publiée dans laquelle le potentiel cancérogène du paclitaxel serait évalué. De même, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur les effets du paclitaxel chez les femmes enceintes ou chez les hommes qui ont l'intention d'avoir des enfants. Le mécanisme d'action du paclitaxel implique d'interférer avec la prolifération cellulaire grâce à la stabilisation des microtubules, ce qui peut entraîner la perte de chromosomes au cours de la division cellulaire. Bien que le paclitaxel ne soit pas mutagène dans le test d'Ames ou dans les essais CHO/HGPRT et de salmonelles, il a été démontré que cette action indirecte provoque la fragmentation de l'ADN dans les essais de génotoxicité de micronoyau in vitro et in vivo. Il a également été signalé que le paclitaxel provoque des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains primaires.

Le médecin traitant doit évaluer les avantages médicaux potentiels du cathéter AngioSculpt®X par rapport à ces risques potentiels génotoxiques et sur la reproduction.

VII. FFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables potentiels incluent, sans s'y limiter, les effets suivants :

<ul style="list-style-type: none"> • Décès • Attaque cardiaque (infarctus du myocarde aigu) • Occlusion totale de l'artère coronaire traitée • Dissection, perforation, rupture ou blessure de l'artère coronaire • Tamponnade péricardique • Reperfusion nulle/lente du vaisseau traité • Pontage coronarien d'urgence (CABG) • Intervention coronaire percutanée d'urgence • AVC (accident cérébrovasculaire) • Pseudoanévrisme • Resténose du vaisseau dilaté • Angor instable • Thromboembolie ou éléments constitutants du dispositif retenus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque irrégulier (arythmie, y compris les arythmies ventriculaires mortelles) • Tension artérielle basse (hypotension)/élevée (hypertension) grave • Spasme de l'artère coronaire • Hémorragie ou hématoème • Nécessité d'une transfusion sanguine • Réparation chirurgicale du site d'accès vasculaire • Création d'une voie d'écoulement sanguin entre l'artère et la veine dans l'aîne (fistule artérioveineuse) • Réactions médicamenteuses, réactions allergiques au produit de contraste radiographique • Infection • Réaction allergique à l'enrobage de médicament
---	--

Il peut exister d'autres effets indésirables potentiels imprévisibles à ce jour.

VIII. RESUME DE L'ETUDE CLINIQUE

Premier essai clinique multicentrique chez l'homme

CONCEPTION DE L'ÉTUDE

L'étude ATENT-C était une première investigation clinique prospective à simple insu, randomisée, contrôlée, multicentrique chez l'homme pour comparer le nouveau ballonnet d'abrasion AngioSculpt enrobé de paclitaxel aux ballonnets AngioSculpt nus mais autrement identiques disponibles dans le commerce chez les patients avec une resténose importante (≥70 %) de l'artère coronaire sur un stent métallique nu. L'étude a évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance aiguë des ballonnets AngioSculpt enrobés de paclitaxel pour inhiber la resténose sur un stent métallique nu (BMS).

Un total de 61 patients ont été inscrits sur cinq sites cliniques : 4 sites en Allemagne et 1 site au Brésil. Trente-trois patients ont été randomisés pour le ballonnet enrobé de paclitaxel et 28 patients ont été randomisés dans le groupe de contrôle nu. Le protocole nécessitait une coronarographie quantitative (QCA) de suivi réalisée à 6 mois suivant l'intervention d'index et le suivi clinique à 30 jours et 6, 12 et 24 mois après l'intervention d'index. Un laboratoire central indépendant a réalisé en aveugle l'analyse de tous les films de la procédure d'intervention, de toutes les angiographies de suivi à 6 mois, du suivi jusqu'à 6 mois de la revascularisation de la lésion ciblée et d'autres angiographies ou réinterventions non planifiées jusqu'à 6 mois. De plus, un Comité des événements cliniques (CEC) indépendant a étudié en aveugle tous les décès ; infarctus du myocarde ; revascularisations de la lésion ciblée et du vaisseau cible ; et les défaillances du dispositif.

Le principal objectif d'efficacité consistait à démontrer une diminution de la perte de lumière tardive (LLL) dans le groupe avec ballonnet enrobé par rapport au groupe avec ballonnet nu à six mois par analyse de QCA. Les critères secondaires incluaient la réussite de l'intervention, les événements cardiaques indésirables majeurs (MACE) à 6 mois, et les critères cliniques individuels de décès, thrombose de stent, infarctus du myocarde et revascularisation coronaire pendant 6 mois. De plus, les patients ont été suivis pour les mêmes critères cliniques individuels de décès, thrombose de stent, infarctus du myocarde et revascularisation coronaire pendant 12 mois pour évaluer la sécurité à long terme.

Les résultats ont été analysés sur la base de l'intention de traiter (ITT) et par protocole (PP). La population ITT était composée d'un regroupement de patients conforme à l'affectation de randomisation quel que soit le traitement réel reçu. La population PP était composée d'un regroupement de patients en fonction du traitement réel reçu. Les 28 patients (et 30 lésions) randomisés dans le groupe nu ont été traités avec succès avec un dispositif AngioSculpt nu et ont été admissibles à l'inclusion dans les analyses ITT et PP. Du fait que, dans le groupe avec enrobage, 3 patients n'ont pas reçu le traitement d'AngioSculpt enrobé, 3 et 33 patients et

lésions de la population ITT avec enrobage ont été exclus de la population PP, ce qui laisse 30 patients/lésions dans la population PP.

CRITÈRE D'EFFICACITÉ PRINCIPAL

Perte de lumière tardive à 6 mois

L'essai PATENT-C a satisfait au premier critère de l'étude de LLL en segment (calculé en tant que différence entre le diamètre de lumière minimum [MLD] en segment angiographique après intervention et au suivi des 6 mois) évalué par QCA. La LLL à 6 mois avec le ballonnet nu était de $0,48 \pm 0,51$ pour les deux analyses ITT et PP, par rapport à $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) et $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) respectivement dans les groupes ITT et PP avec enrobage (Tableau 1).

Tableau 1 : LLL au suivi des 6 mois par QCA (population ITT et PP)

		Lésions disponibles pour l'analyse		Ballonnet nu	Ballonnet enrobé de paclitaxel	Valeur de P
LLL en segment, mm	ITT	27 nus / 27 enrobés	0,48 ± 0,51*	0,17 ± 0,40*	0,01	
LLL en segment, mm	PP	27 nus / 24 enrobés	0,48 ± 0,51*	0,12 ± 0,26*	0,009	

* Les valeurs sont des moyennes ± SD

CRITÈRES SECONDAIRES ET SURVEILLANCE DE SÉCURITÉ CONTINUE

Réussite de l'intervention

Conformément au protocole, qui a défini la réussite de l'intervention comme une sténose de diamètre < 50 % (selon l'analyse du laboratoire central) et l'absence de MACE à l'hôpital, les trois patients chez lesquels il a été impossible de traverser/faire avancer l'AngioSculpt vers la lésion ont été considérés comme des dysfonctionnements du dispositif, mais pas de l'intervention. De plus, le protocole ayant déclaré que le taux de réussite de l'intervention est calculé comme le nombre de patients avec réussite de l'intervention divisé par le nombre total de patients traités avec le dispositif AngioSculpt enrobé de médicament, les 3 patients qui n'ont pas été traités avec un dispositif AngioSculpt ont été exclus du calcul du taux de réussite de l'intervention. Le taux de réussite a donc été de 100 % dans le groupe avec enrobage de médicament et de 92,6 % dans le groupe avec ballonnet nu. La source d'échec dans le groupe nu incluait un patient ayant connu un MACE à l'hôpital et un autre patient avec une sténose de diamètre résiduel final > 50 % par QCA. Les taux de réussite sont indiqués par le Tableau 2.

Tableau 2 : Taux de réussite de l'intervention

Taux de réussite de l'intervention	Ballonnet nu	Ballonnet enrobé de paclitaxel	Valeur de P
Taux de réussite, réussite/ nombre total de patients traités avec le dispositif AngioSculpt (en %)	25/27 (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Les valeurs sont n (%), * Angiogramme indisponible pour un patient dans le groupe nu, on ne peut donc pas être certain de la réussite de l'intervention ; donc N = 27 patients.

MACE jusqu'à 6 mois

Les MACE admis ont été définis comme la mort cardiaque, l'infarctus du vaisseau cible, ou la revascularisation conduite cliniquement de la lésion cible (TLR) pendant 6 mois. Les taux de MACE ont été calculés en comptant un type d'événement par patient : une fois qu'un patient atteignait un critère, les événements ultérieurs à ce même critère n'étaient pas comptés pour ce patient. Dans les 6 mois après l'intervention d'index, le taux cumulé de MACE était de 32,1 % dans le groupe nu et de 6,1 % dans le groupe avec enrobage. Le taux d'infarctus du vaisseau cible (TV-MI) était de 7,1 % dans le groupe nu et de zéro dans le groupe avec enrobage. Le taux de TLR conduites cliniquement était de 32,1 % dans le groupe nu, par rapport à 3 % dans le groupe avec enrobage. Aucun patient n'est décédé de causes cardiaques dans le groupe nu, et 1 patient (3%) a connu la mort cardiaque dans le groupe avec enrobage. Il a été déterminé que la mort cardiaque du patient avec enrobage était secondaire à un infarctus d'un vaisseau non ciblé résultant d'une TVR non effectuée la veille du décès. Les Tableaux 3 et 4 résument les taux de MACE jusqu'à 6 mois après l'intervention dans les populations ITT et PP.

Tableau 3 : Critère secondaire de MACE à 6 mois de suivi, population ITT

Occurrence du critère secondaire	Ballonnet nu, N = 28 patients	Ballonnet enrobé de paclitaxel, N = 33 patients	Valeur de P
Tout MACE	9 (32,1 %)	2 (6,1 %)	0,016
Mort cardiaque	0	1 (3,0 %)	1,0
Infarctus du vaisseau ciblé	2* (7,1 %)	0	0,21
TLR conduite cliniquement	9* (32,1 %)	1 (3,0 %)	0,004

Les valeurs sont n (%), * Un patient du groupe nu a connu deux infarctus du vaisseau ciblé et une TLR, mais par convention, est compté une seule fois comme répondant aux critères.

Tableau 4 : Critère secondaire de MACE à 6 mois de suivi, population PP

Occurrence du critère secondaire	Ballonnet nu, N = 28 patients	Ballonnet enrobé de paclitaxel, N = 30 patients	Valeur de P
Tout MACE	9 (32,1 %)	1 (3,3 %)	0,005
Mort cardiaque	0	1 (3,3 %)	1,0
Infarctus du vaisseau ciblé	2* (7,1 %)	0	0,23
TLR conduite cliniquement	9* (32,1 %)	0	0,0006

Les valeurs sont n (%), * Un patient du groupe nu a connu deux infarctus du vaisseau ciblé et une TLR, mais par convention, est compté une seule fois comme répondant aux critères.

Critères cliniques individuels jusqu'à 6 mois

Tous les patients ont été suivis pour les critères cliniques individuels de thrombose de stent (occurrence et moment), de décès (cardiaque/non cardiaque), d'infarctus (vaisseau ciblé ou tout infarctus), et de revascularisation répétée (TLR conduite cliniquement, TVR conduite cliniquement, toute revascularisation) sur 6 mois. Les taux de critères cliniques individuels ont été calculés en comptant un événement de chaque type par patient : une fois. Il n'y a eu aucun cas de thrombose de stent dans les deux groupes.

Outre la mort cardiaque mentionnée dans la section précédente (MACE à six mois), un patient du groupe nu a connu une mort non cardiaque (analyses ITT et PP). Les taux d'infarctus étaient similaires dans les deux groupes. Le taux de TVR conduite cliniquement était de 35,7 % dans le groupe nu, incluant 9 patients (32,1 %) qui ont également répondu au critère de TLR conduite cliniquement (ITT et PP). Dans le groupe nu, un patient a connu une TLR conduite cliniquement (et par conséquent également une TVR) dans l'analyse d'ITT. Du fait que ce patient n'a pas été inclus dans la population PP par ce qu'il n'a pas reçu d'AngioSculpt enrobé de médicament, aucun patient de la population PP du groupe avec enrobage n'a connu de TVR ou TLR conduite cliniquement. Les taux de critères cliniques individuels en 6 mois sont indiqués par les Tableaux 5 et 6 qui résument les événements jusqu'à 12 mois.

Toute mort, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne, et thrombose de stent jusqu'à 24 mois

Bien que ne faisant pas partie de l'analyse formelle de critère secondaire, tous les patients ont été suivis pour les décès, IM, revascularisation coronarienne et la thrombose de stent à travers 24 mois dans le cadre de la surveillance continue de la sécurité. Entre 6 et 12 mois de suivi, un patient du groupe avec enrobage est décédé, après un infarctus du vaisseau ciblé et une possible thrombose de stent très tardive (ST). La mort cardiaque de ce patient a été classée comme sans rapport avec le dispositif à l'étude ou l'intervention selon l'évaluation de l'investigateur et cela a été confirmé par le CEC. Le CEC a rendu la détermination supplémentaire d'une ST très tardive possible et d'un infarctus du vaisseau ciblé en tant que mesure conservatrice sur la base qu'il n'existe pas suffisamment de documentation source pour exclure ces événements. Du fait que la possible thrombose de stent est survenue > 1 an après l'intervention d'index (1 an et 3 jours après), elle a été classée comme très tardive conformément au document de consensus de l'ARC ; cependant, comme elle est survenue dans la fenêtre de suivi d'un an (12 ± 2 mois), elle a été incluse dans le calcul des taux d'événements sur 12 mois. Les Tableaux 5 (ITT) et 6 (PP) résument les taux d'événements jusqu'à 24 mois de suivi.

Tableau 5 : Mort, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne et thrombose de stent admis jusqu'à 24 mois, population ITT

Événement de critère clinique	Ballonnet nu, N = 28 patients	(n)*	Ballonnet enrobé de paclitaxel, N = 33 patients	(n)*	Valeur de P
Événement sur 6 mois					
Toute thrombose de stent	0	28	0	33	-
Toute mort	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Cardiaque	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Tout infarctus du myocarde	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
Infarctus du vaisseau ciblé	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
TVR conduite cliniquement†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Toute revascularisation‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05
Événement sur 12 mois					
Toute thrombose de stent	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Toute mort	1 (3,6 %)	28	2 (6,3 %)	32	1,0
Cardiaque	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	0	31	0,47
Tout infarctus du myocarde	2 (7,4 %)	27	2 (6,3 %)	32	1,0
Infarctus du vaisseau ciblé	2 (7,4 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,6
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	27	1 (3,1 %)	32	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (33,3 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,004
TVR conduite cliniquement†	10 (37,0 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,0016
Toute revascularisation‡	12 (44,4 %)	27	7 (21,9 %)	32	0,094
Événement sur 24 mois					
Toute thrombose de stent	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Toute mort	1 (3,6 %)	28	3 (9,4 %)	32	0,6
Cardiaque	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Tout infarctus du myocarde	3 (11,1 %)	27	2 (6,3 %)	32	0,7
Infarctus du vaisseau ciblé	3 (11,1 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,3
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (33,3 %)	27	1 (3,3 %)	30	0,004
TVR conduite cliniquement†	10 (37,0 %)	27	2 (6,7 %)	30	0,008
Toute revascularisation‡	12 (44,4 %)	27	7 (22,6 %)	31	0,097

Les valeurs sont n(%)

* Nombre de patients avec données/dans le dénominateur disponibles pour le calcul. Par exemple, un taux sur 12 mois dans le groupe nu, un patient est décédé (cardiaque) avant le suivi de 6 mois, donc n = 27 sauf pour tout décès/mort non cardiaque, qui est n = 28. Pour les taux sur 12 mois dans le groupe avec enrobage, un patient sans suivi à 12 mois et un autre patient avec mort cardiaque, non infarctus du vaisseau ciblé et toute revascularisation ; donc, n = 32 pour ces paramètres et n = 31 pour les autres paramètres.

†Le terme TVR comprend TVR/non-TLR et TLR

‡Le terme Toute revascularisation comprenait les patients avec TLR, TVR et non TVR

Tableau 6 : Mort, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne et thrombose de stent admis jusqu'à 24 mois, population PP

Événement de critère clinique	Ballonnet nu, N = 28 patients	(n)*	Ballonnet enrobé de paclitaxel, N = 30 patients	(n)*	Valeur de P
Événement sur 6 mois					
Toute thrombose de stent	0	28	0	30	-
Toute mort	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Cardiaque	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Tout infarctus du myocarde	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
Infarctus du vaisseau ciblé	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
TVR conduite cliniquement†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Toute revascularisation‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Événement sur 12 mois					
Toute thrombose de stent	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Toute mort	1 (3,6 %)	28	2 (6,9 %)	29	1,0
Cardiaque	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5

Événement de critère clinique	Ballonnet nu, N = 28 patients	(n)*	Ballonnet enrobé de paclitaxel, N = 30 patients	(n)*	Valeur de P
Événement sur 6 mois					
Toute thrombose de stent	0	28	0	30	-
Toute mort	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Cardiaque	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Tout infarctus du myocarde	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
Infarctus du vaisseau ciblé	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
TVR conduite cliniquement†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Toute revascularisation‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Événement sur 12 mois					
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	0	28	1,0
Tout infarctus du myocarde	2 (7,4 %)	27	2 (6,9 %)	29	1,0
Infarctus du vaisseau ciblé	2 (7,4 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,6
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	27	1 (3,5 %)	29	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (33,3 %)	27	0	28	0,0007
TVR conduite cliniquement†	10 (37,0 %)	27	0	28	0,0003
Toute revascularisation‡	12 (44,4 %)	27	6 (20,7 %)	29	0,09
Événement sur 24 mois					
Toute thrombose de stent	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Toute mort	1 (3,6 %)	28	3 (10,3 %)	29	0,6
Cardiaque	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Non cardiaque	1 (3,6 %)	28	1 (3,7 %)	27	1,0
Tout infarctus du myocarde	3 (11,1 %)	27	2 (6,9 %)	29	0,7
Infarctus du vaisseau ciblé	3 (11,1 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,4
Infarctus d'un vaisseau non ciblé	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
TLR conduite cliniquement	9 (33,3 %)	27	0	27	0,002
TVR conduite cliniquement†	10 (37,0 %)	27	1 (3,7 %)	27	0,005
Toute revascularisation‡	12 (44,4 %)	27	6 (21,4 %)	28	0,09

Les valeurs sont n(%)

* Nombre de patients avec données/dans le dénominateur disponibles pour le calcul. Par exemple, un taux sur 12 mois dans le groupe nu, un patient est décédé (cardiaque) avant le suivi de 6 mois, donc n = 27 sauf pour tout décès/mort non cardiaque, qui est n = 28. Pour les taux sur 12 mois dans le groupe avec enrobage, un patient sans suivi à 12 mois et un autre patient avec mort cardiaque, non infarctus du vaisseau ciblé et toute revascularisation ; donc, n = 29 pour ces paramètres et n = 28 pour les autres paramètres.

†Le terme TVR comprend TVR/non-TLR et TLR

‡Le terme Toute revascularisation comprenait les patients avec TLR, TVR et non TVR

MATÉRIELS NÉCESSAIRES POUR UNE UTILISATION AVEC LE CATHÉTER ANGIOSCULPT®X

AVERTISSEMENT - N'utiliser que des dispositifs à usage unique. Ne pas réutiliser ni restériliser.

- Cathéter de guidage fémoral, brachial ou radial (≥ 6F)
- Valve hémostatique
- Produit de contraste dilué à 1:1 avec de la solution saline normale
- Solution saline héparinée stérile normale
- Seringues de 10 cc et de 20 cc pour le rinçage et la préparation du ballonnet
- Dispositif de gonflage (indégonfler)
- Fil de guidage coronarien de 0,014 po.
- Introducteur de fil de guidage
- Dispositif de couple de fil de guidage
- Contraste radiographique
- Manifold (pour la surveillance de la pression et l'injection du produit de contraste), prolongateur de tubulure de pression

IX. MODE D'EMPLOI

Préparation et utilisation du cathéter AngioSculpt®X

Avant d'utiliser le cathéter AngioSculpt®X, vérifier son intégrité et l'examiner attentivement en recherchant des dommages. Ne pas l'utiliser si le cathéter présente des plisures, des pincements, d'autres dommages ou s'il manque des composants. Ne pas l'utiliser si l'emballage intérieur est ouvert ou endommagé.

1. Prémédiquer le patient avec le double traitement antiplaquettaire, anticoagulant et vasodilatateur coronarien approprié conformément au protocole de l'établissement pour les interventions coronariennes percutanées.
2. Effectuer une coronarographie dans l'axe montrant le mieux la lésion cible avant de déployer le dispositif.
3. Positionner le fil de guidage coronarien de 0,014 po. choisi au-delà de la lésion ciblée.
4. Prédilater la lésion avec un ballonnet de PTCA standard non enrobé d'une taille inférieure à celle du vaisseau de référence.
5. Si plusieurs cathéters AngioSculpt®X sont nécessaire pour mener à bien le traitement, les cathéters AngioSculpt®X utilisés à la suite les uns des autres doivent être de taille minimale et positionnés de telle sorte que les ballonnets se chevauchent autant que nécessaire pour couvrir la lésion et les marges du segment de prédilatation. Le cathéter AngioSculpt®X doit dépasser d'environ 2 mm les extrémités proximale et distale du segment de prédilatation. Veiller à ne pas prolonger la totalité du segment de dilatation plus qu'il n'est nécessaire. La Figure 2 montre un exemple.

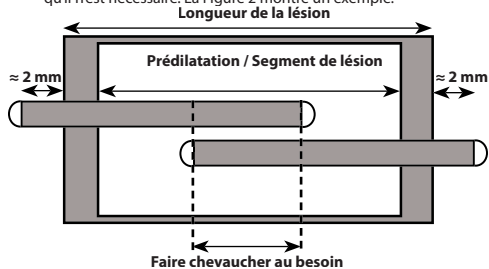


Figure 2. La taille des ballonnets est choisie pour qu'ils ne se chevauchent pas plus que nécessaire pour traiter convenablement la lésion

6. En utilisant une technique stérile, sortir un cathéter AngioSculpt®X de taille appropriée ($\leq 1,0 \times$ diamètre du vaisseau de référence (DRV)) de l'emballage stérile et le placer sur le champ stérile.
Mise en garde : Le ballonnet AngioSculpt®X doit être manipulé avec des gants stériles secs chaque fois que possible avant son utilisation. Veiller à éviter tout contact inutile avec la portion de ballonnet enrobée du cathéter AngioSculpt®X pendant sa préparation et son insertion.
7. Retirer le mandrin de la lumière du fil de guidage et le tube de protection du ballonnet.
8. Inspecter le cathéter pour s'assurer que tous les composants sont intacts.
9. Rincer la lumière du fil de guidage avec de la solution saline, en prenant soin de garder le ballonnet sec.
Mise en garde : Ne pas immerger le cathéter AngioSculpt®X dans un bain de solution saline. Remplacer tout dispositif dont le ballonnet serait entré en contact avec des liquides avant son utilisation.
10. Fixer une seringue de 20 cc avec 2 à 3 cc de produit de contraste radiographique au port de gonflage du ballonnet sur le cathéter.
11. Aspirer/retirer l'air par la lumière du ballonnet du cathéter avec la seringue de 20 cc remplie de 2 à 3 cc de produit de contraste radiographique et maintenir le vide pendant 30 secondes.
12. Relâchez doucement le vide de la seringue de 20 cc et la retirer du port de gonflage du ballonnet.
13. Fixer le dispositif de gonflage (indégonfleur), rempli d'un mélange à 50:50 de produit de contraste radiographique et de solution saline normale, au port de gonflage du ballonnet en créant un ménisque. Éviter d'introduire des bulles d'air dans la lumière du ballonnet sur le cathéter.
14. Aspirer avec le dispositif de gonflage en bloquant le vide.
REMARQUE : Tout l'air doit être évacué du ballonnet et remplacé par du produit de contraste avant son insertion dans le corps (répéter les étapes 11-14 si nécessaire).

Mise en garde : Pour garantir une délivrance thérapeutique, ne jamais gonfler le cathéter AngioSculpt®X avant d'atteindre la lésion.

15. Faire avancer le cathéter AngioSculpt®X par-dessus le fil de guidage coronarien jusqu'à la lésion ciblée.
REMARQUE : Lors du rétrochargement du cathéter sur le fil de guidage, le cathéter doit être soutenu en veillant à ce que le fil de guidage n'entre pas en contact avec le ballonnet. Ne pas faire avancer ni rétracter le cathéter AngioSculpt®X par-dessus la portion molle du fil de guidage. Ne pas faire avancer ni rétracter le cathéter à moins que le ballonnet ne soit entièrement dégonflé sous vide. En cas de résistance au cours de la manipulation, déterminer la cause de cette résistance avant de poursuivre.
Mise en garde : Pour assurer la délivrance appropriée du médicament, le cathéter AngioSculpt®X doit être avancé jusqu'au site cible de manière efficace, et gonflé immédiatement. Maintenir le gonflage du ballonnet pendant un minimum de 30 secondes.
 16. Positionner le ballonnet par rapport à la lésion en assurant une couverture d'au moins 2 mm aux extrémités proximale et distale au-delà des marges du segment de lésion de prédilatation, et gonfler le ballonnet à la pression appropriée (se référer au tableau de conformité inclus dans l'emballage du produit).
 17. Gonfler le ballonnet AngioSculpt®X conformément au protocole recommandé suivant :
 - 2 atmosphères
 - Augmenter la pression de gonflage de 2 atmosphères toutes les 10 à 15 secondes jusqu'au gonflage complet du dispositif.
 - Peut être gonflé à la pression maximale < RBP à la discrétion du médecin (en tenant compte du diamètre gonflé estimé du dispositif à une pression donnée)
 18. Effectuer la coronarographie (selon le(s)même(s) axe(s) qu'à l'étape 2) de la lésion cible après la fin du traitement par le dispositif.
 19. Pour retirer le cathéter AngioSculpt®X, appliquer une pression négative au dispositif de gonflage et vérifier que le ballonnet soit complètement dégonflé. Le cathéter ne doit être rétracté qu'en saisissant à l'hypothèque.
REMARQUE : Ne pas faire pivoter la tige de cathéter de plus de 180 degrés lorsque l'extrémité est bloquée. Ne pas faire pivoter le raccord Luer du cathéter sur plus de cinq (5) tours au cours de l'utilisation. La manipulation du cathéter, y compris l'avance et le retrait, doit se faire en saisissant la tige du cathéter.
 20. Inspecter tous les composants pour vérifier que le cathéter est intact. Suivre les procédures de l'établissement pour l'élimination des risques biologiques. En cas de dysfonctionnement ou si l'examen du dispositif montre des défauts, rincer la lumière du fil de guidage et nettoyer la surface extérieure du cathéter avec de la solution saline, entreposer le cathéter dans un sac pour risque biologique scellé, et prendre contact avec Spectranatics ou le représentant agréé pour la CE pour d'autres instructions.
REMARQUE : Chaque fois que possible, le cathéter AngioSculpt®X doit être le dernier traitement du vaisseau.
 21. Retirer le fil de guidage coronarien et effectuer une coronarographie (selon le(s) même(s) axe(s) qu'à l'étape 2) de la lésion ciblée après l'achèvement de toutes les interventions.
 22. Retirer tous les cathéters et gérer le site d'accès artériel selon le protocole de l'établissement.
- X. GARANTIE LIMITEE DU FABRICANT**
- Le fabricant garantit que le Cathéter à ballonnet d'abrasion pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X est exempt de défauts matériels et de fabrication lorsqu'il est utilisé avant la date de péremption indiquée et lorsque son emballage est resté fermé et sans dommages jusqu'à son utilisation. La responsabilité du fabricant dans le cadre de cette garantie est limitée au remplacement ou au remboursement du prix d'achat du cathéter pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X. Le fabricant ne sera pas responsable des dommages accessoires, spéciaux ou indirects résultant de l'utilisation du cathéter pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X. Les dommages au cathéter pour PTCA enrobé d'un médicament AngioSculpt®X provoqués par l'altération, l'entreposage ou la

manipulation inadéquats ou tout autre manquement à ces instructions d'utilisation annuleront cette garantie limitée. **CETTE GARANTIE LIMITÉE REMPLACE EXPRESSÉMENT TOUTES LES AUTRES GARANTIES, EXPRESSES OU TACITES, Y COMPRIS LA GARANTIE TACITE DE QUALITÉ MARCHANDE OU D'ADAPTATION À UN USAGE PARTICULIER.** Aucune personne ou entité, y compris tout représentant ou distributeur autorisé par le fabricant, n'a l'autorité d'étendre cette garantie limitée et aucune tentative dans ce but ne saurait être opposable au fabricant.

Catetere a palloncino di quantificazione per angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) rivestito di farmaco AngioSculpt®X Sistema di rilascio a cambio rapido (RX)

Italian / Italiano

ISTRUZIONI PER L'USO

LEGGERE ATTENTAMENTE TUTTE LE ISTRUZIONI PRIMA DELL'USO. LA MANCATA OSSERVANZA DI TUTTE LE AVVERTENZE E LE PRECAUZIONI POTREBBE CAUSARE COMPLICANZE.

NOTA: queste istruzioni si applicano a palloncini di qualsiasi diametro e lunghezza.

STERILE: sterilizzato con gas ossido di etilene. **Apirogeno. Non utilizzare se la confezione è aperta o danneggiata.**

CONTENUTO: un (1) catetere a palloncino di quantificazione per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X.

CONSERVAZIONE: conservare in luogo fresco, asciutto e al riparo dalla luce.

I. DESCRIZIONE DISPOSITIVO

1. Descrizione del catetere PTCA

Il catetere a palloncino di quantificazione per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X è un catetere per PTCA standard con un palloncino di quantificazione in prossimità della punta distale. L'estremità distale del catetere presenta un palloncino con una miscela di nylon convenzionale e un elemento di quantificazione di nitinolo con tre maglie della spirale avvolte attorno al palloncino. Le maglie creano concentrazioni focali della forza di dilatazione, che riduce al minimo lo scivolamento del palloncino e facilita l'espansione luminale delle arterie stenotiche. Il palloncino di quantificazione è rivestito con una speciale formulazione che include paclitaxel, un farmaco anti-proliferativo. Il palloncino di quantificazione rivestito di farmaco è realizzato per espandersi a un diametro e una lunghezza specificati a una determinata pressione. I marcatori radiopachi convenzionali agevolano il posizionamento del palloncino nella stenosi. La Figura 1 mostra la sezione distale del catetere con il palloncino di quantificazione. L'estremità prossimale del palloncino è collegata a un canale di gonfiaggio del palloncino.

Il prodotto è offerto su una piattaforma di rilascio a cambio rapido (RX) ed è disponibile in diametri di palloncino di 2,0 - 3,5 mm in incrementi di 0,5 mm e in lunghezze di palloncino di quantificazione di 10, 15 e 20 mm. La lunghezza del catetere è di circa 137 cm ed è compatibile con fili guida da 0,014 pollici e cateteri guida da 6 F. Il catetere è fornito sterile ed è monouso.

Figura 1: Sezione distale del catetere a palloncino di quantificazione per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X



2. Descrizione del rivestimento di farmaco

Il rivestimento di farmaco è una formulazione non a base di polimeri che presenta paclitaxel come ingrediente farmaceutico attivo e acido nordidroguaiaretico (NDGA) come eccipiente. Il rivestimento copre la superficie di lavoro del palloncino, parte dei coni del palloncino e l'elemento di quantificazione del catetere AngioSculpt®X a una concentrazione di superficie media di 3 µg/mm². La principale caratteristica funzionale della formulazione è consentire il rilascio di paclitaxel sul tessuto della parete vascolare durante il gonfiaggio.

II. INDICAZIONI

Il palloncino di quantificazione per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X è indicato per il trattamento della stenosi delle arterie coronarie emodinamicamente significativa, tra cui la restenosi all'interno dello stent, con l'obiettivo di migliorare la perfusione miocardica.

III. CONTROINDICAZIONI

Il catetere AngioSculpt®X non deve essere utilizzato nelle seguenti condizioni:

- Lesioni delle arterie coronarie inadatte al trattamento mediante rivascolarizzazione percutanea.
- Spasmo dell'arteria coronaria in assenza di una significativa stenosi.
- Pazienti con ipersensibilità nota a paclitaxel o composti contenenti paclitaxel.
- Pazienti che non possono ricevere terapie antiplastriniche e/o anticoagulanti consigliate.
- Donne in allattamento, in stato di gravidanza o che intendono programmare una gravidanza oppure uomini con intenzione di paternità.

IV. AVVERTENZE

- Per ridurre il rischio di danneggiare il vaso, il diametro gonfiato del palloncino deve essere simile a quello del vaso in posizione appena prossimale e distale alla stenosi.
- Una PTCA in pazienti non idonei a un innesto di bypass aorto-coronarico richiede particolare attenzione, incluso un eventuale supporto emodinamico durante la PTCA, in quanto il trattamento di questa popolazione di pazienti comporta particolari rischi.
- Quando il catetere viene esposto sul sistema vascolare, deve essere manipolato durante un'osservazione fluoroscopica di alta qualità. Non far avanzare o retrarre il catetere, tranne nel caso in cui il palloncino sia completamente sgonfio sotto vuoto. Se si avverte resistenza durante la manipolazione, determinarne la causa prima di procedere.
- Non superare la pressione massima di rottura (RBP) durante il gonfiaggio del palloncino. La RBP si basa su risultati di test in vitro. Almeno il 99,9% dei palloncini (con un intervallo di confidenza del 95%) non scoppia a un valore pari o inferiore alla relativa RBP. Si consiglia l'utilizzo di un dispositivo di monitoraggio della pressione per evitare una pressurizzazione eccessiva.
- La PTCA deve essere eseguita esclusivamente presso ospedali in cui sia possibile eseguire tempestivamente un innesto di bypass aorto-coronarico di emergenza, in caso di potenziali lesioni cardiovascolari o qualora insorga una complicanza potenzialmente letale.
- Utilizzare solo il mezzo di gonfiaggio del palloncino raccomandato. Non utilizzare mai aria o altri mezzi gassosi per gonfiare il palloncino.
- Procedere con cautela quando si utilizza il catetere AngioSculpt®X in uno stent recentemente impiantato. Il catetere AngioSculpt®X non è stato valutato relativamente a post-dilatazione di stent o lesioni distali su stent recentemente impiantati durante studi clinici.
- Utilizzare il dispositivo prima della data di scadenza specifica sulla confezione.

V. PRECAUZIONI

- Non immergere il catetere AngioSculpt®X in un bagno di soluzione fisiologica. Il contatto con fluidi prima dell'inserimento potrebbe compromettere l'erogazione del farmaco terapeutico. Per assicurare l'erogazione del farmaco terapeutico, sostituire qualsiasi dispositivo il cui palloncino sia entrato in contatto con dei fluidi prima dell'uso.
- Prima dell'uso, è necessario manipolare il catetere AngioSculpt®X con guanti asciutti sterili ogniqualvolta sia possibile. Prestare la massima attenzione per ridurre al minimo il contatto con la parte di palloncino rivestita del catetere AngioSculpt®X durante la preparazione e l'inserimento.
- Per assicurare l'erogazione del farmaco terapeutico:
 - non gonfiare mai il catetere AngioSculpt®X prima di raggiungere la lesione target.
 - Il catetere AngioSculpt®X deve essere introdotto nel sito target in maniera efficiente (ossia ≤ 3 minuti) e gonfiato immediatamente.
- Mantenere il gonfiaggio del palloncino per almeno 30 secondi.
- È necessario effettuare una predilatazione della lesione con un palloncino per PTCA standard non rivestito.
- Fare avanzare il catetere AngioSculpt®X e recuperarlo sempre sotto pressione negativa. Quando possibile, il catetere AngioSculpt®X deve essere il trattamento finale del vaso.
- Il catetere AngioSculpt®X è progettato per trattare una singola lesione in un solo paziente; non riutilizzare il catetere AngioSculpt®X per dilatare ulteriori lesioni.

- Prima dell'angioplastica, esaminare il catetere per verificarne funzionalità e integrità e assicurare che le dimensioni e la lunghezza siano adatte alla specifica lesione per cui si intende utilizzarlo.
- Il catetere AngioSculpt®X deve essere utilizzato esclusivamente da medici formati nell'esecuzione di interventi di angioplastica coronarica transluminale percutanea.
- È necessario somministrare un'adeguata terapia antiplastrinica doppia, anticoagulante e con vasodilatatori coronarici prima, durante e dopo il trattamento con il catetere AngioSculpt®X. La terapia antiplastrinica per meno di 3 mesi a seguito del trattamento con il catetere AngioSculpt®X non è stata valutata e i pazienti dello studio first-in-human hanno ricevuto una terapia antiplastrinica doppia che comprendeva aspirina in associazione a clopidogrel o ticlopidina per almeno 3 mesi a seguito del trattamento con il catetere AngioSculpt®X.
- Non ruotare l'asta del catetere oltre 180 gradi quando la punta è vincolata.
- Non ruotare il connettore del luer del catetere oltre cinque (5) giri durante l'uso.
- Non far avanzare né retrarre il catetere AngioSculpt®X oltre la parte flessibile del filo guida.
- La manipolazione del catetere, che include l'avanzamento e la retrazione, deve essere eseguita afferendo l'asta dell'ipotubo.
- Se si avverte una resistenza anomala durante la manipolazione del catetere o se si sospetta che il filo guida sia piegato, rimuovere attentamente l'intero gruppo catetere (catetere AngioSculpt®X e il filo guida manovrabile) come unità.
- Se l'osservazione fluoroscopica indica che il catetere AngioSculpt®X è avanzato oltre l'estremità del filo guida, estrarre il catetere e ricaricare il filo prima di farlo avanzare nuovamente.
- Si consiglia di non utilizzare il catetere AngioSculpt®X insieme ad altri palloncini rivestiti di farmaco o stent a eluizione di farmaco per trattare la stessa lesione durante la stessa procedura o entro 90 giorni. La sicurezza delle combinazioni di diversi prodotti con dispositivi per erogazione di farmaci non è stata valutata.
- NON sterilizzare o riutilizzare questo dispositivo: tali processi possono compromettere le prestazioni del dispositivo o aumentare il rischio di contaminazione crociata a causa del ritrattamento inadeguato.
- Il riutilizzo di questo dispositivo monouso può causare gravi lesioni o la morte del paziente e invalida le garanzie del produttore.

VI. INFORMAZIONI SUL FARMACO

Meccanismo d'azione

Il rivestimento del catetere a palloncino di quantificazione per PTCA AngioSculpt®X contiene paclitaxel, un agente farmacologico anti-proliferativo che si lega ai microtuboli stabilizzandoli. Bloccando la depolimerizzazione dei microtuboli, il paclitaxel influisce sull'inibizione della migrazione e della proliferazione di fibroblasti e cellule muscolari lisce, nonché sulla secrezione della matrice extracellulare. Questi effetti combinati determinano l'inibizione dell'iperplasia neointimale e, di conseguenza, prevengono le restenosi.

Farmacocinetica

Il massimo livello plasmatico di paclitaxel misurato dopo 10 minuti nel modello porcino era pari a 4,6 ng/ml, notevolmente inferiore al livello di mielosoppressione ≥ 85 ng/ml. Dopo 24 ore, il livello plasmatico di paclitaxel era sceso a meno di 0,4 ng/ml. L'eccezione NDGA non era rilevabile nel plasma (LOQ: 2 ng/ml). I livelli di picco e l'esposizione sierica totale del catetere AngioSculpt®X osservati sono pertanto da 50 a 200 volte inferiori, in via approssimativa, rispetto a quelli segnalati per il paclitaxel farmaceutico (infusione 3 h, foglietto illustrativo di Taxof™; T_{1/2} = 12,1 - 20,2 ore, C_{max} = 2170 - 3650 ng/ml e AUC = 7952 - 15007 ng²h/ml).

Dopo 10 minuti, i livelli di paclitaxel nei tessuti presso la lesione target raggiungono il 7,1% della dose nominale di farmaco, oppure 142 ng/mg. Tra 1 e 28 giorni, il livello tissutale si stabilizza all'1,1% della dose nominale del farmaco o 15 ng/mg. La concentrazione media di paclitaxel nelle arterie coronarie era di circa 10 μ M, cioè entro l'intervallo di concentrazioni di paclitaxel (0,1 - 10 μ M/l) notoriamente in grado di inibire la proliferazione di cellule muscolari lisce delle arterie umane (Axel et al., 1997). L'eccezione NDGA non era rilevabile nella parete arteriosa.

Interazioni farmacologiche

Il catetere AngioSculpt®X non è stato oggetto di studi sottoposti a revisione scientifica sulle interazioni farmacologiche. Pertanto, sarà necessario consultare le istruzioni per l'uso di tutti i farmaci somministrati contemporaneamente al paclitaxel per sapere se esistono interazioni con quest'ultimo. Se si utilizza il

catetere AngioSculpt®X con un paziente che assume un farmaco caratterizzato da note interazioni con il paclitaxel o se si avvia una terapia farmacologica in un paziente recentemente sottoposto a trattamento con il catetere AngioSculpt®X, considerare l'eventualità di interazioni farmacologiche sia locali sia sistemiche. Il paclitaxel è metabolizzato dagli isoenzimi del citocromo P450 CYP2C8 e CYP3A4 ed è un substrato della glicoproteina-P. Gli agenti che competono con questi isoenzimi o il inibiscono possono far aumentare i livelli di paclitaxel. Prestare attenzione in caso di somministrazione di paclitaxel con noti substrati o inibitori degli isoenzimi del citocromo P450 CYP2C8 e CYP3A4, soprattutto in assenza di dati clinici affidabili che descrivano gli effetti delle interazioni farmacologiche.

Carcinogenicità, genotossicità e tossicologia riproduttiva

Non sono stati pubblicati studi a lungo termine sugli animali che abbiano valutato il potenziale cancerogeno del paclitaxel. Analogamente, non esistono studi adeguati e ben controllati sugli effetti del paclitaxel su donne incinte o uomini che intendano avere dei figli. Il meccanismo d'azione del paclitaxel comprende l'interferenza con la proliferazione cellulare mediante stabilizzazione dei microtuboli, il che può determinare perdita di cromosomi durante la divisione cellulare. Sebbene il paclitaxel non sia risultato mutageno nei test di Ames e nelle analisi per CHO/HGPRT e salmonella, è stato dimostrato in test in vitro e in vivo sulla genotossicità micronucleosa che questa azione indiretta causa frammentazione del DNA. Inoltre, è stato segnalato che il paclitaxel causa aberrazioni cromosomiche nei linfociti primari umani.

Il medico curante dovrà sopprimere i potenziali benefici medici del catetere AngioSculpt®X rispetto ai potenziali rischi di natura genotossica e riproduttiva.

VII. EFFETTI AVVERSI

I possibili effetti avversi comprendono, tra gli altri, quelli seguenti:

<ul style="list-style-type: none"> • Morte • Attacco cardiaco (infarto miocardico acuto) • Occlusione totale dell'arteria coronaria trattata • Dissociazione, perforazione, rottura o lesione dell'arteria coronaria • Tamponamento pericardico • Reflusso assente/lento nel vaso trattato • Bypass aorto-coronarico (CABG) d'urgenza • Intervento coronarico percutaneo d'urgenza • CVA/Ictus • Pseudoaneurisma • Restenosi del vaso dilatato • Angina instabile • Tromboembolia o ritenzione dei componenti del dispositivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Battito cardiaco irregolare (aritmie, comprese aritmie ventricolari potenzialmente fatali) • Pressione sanguigna molto bassa (ipotensione)/alta (ipertensione) • Spasmo nelle arterie coronarie • Emorragia o ematoma • Necessità di trasfusione di sangue • Riparazione chirurgica del sito di accesso vascolare • Creazione di un passaggio per il flusso sanguigno tra l'arteria e la vena nell'area inguinale (fistola artero-venosa) • Reazioni ai farmaci, reazioni allergiche al colorante radiografico (mezzo di contrasto) • Infezione • Reazione allergica al rivestimento di farmaco
--	--

Potrebbero verificarsi altri eventi avversi al momento non previsti.

VIII. RIEPILOGO DELLO STUDIO CLINICO

Prima sperimentazione clinica multicentrica su soggetti umani PROGETTAZIONE DELLO STUDIO

Lo studio PATENT-C è la prima indagine clinica prospettica in singolo cieco, randomizzata, controllata e multicentrica su soggetti umani che confronta i nuovi palloncini di quantificazione AngioSculpt rivestiti di paclitaxel con gli altri identici palloncini AngioSculpt non rivestiti disponibili in commercio nel trattamento di pazienti con restenosi significative ($\geq 70\%$) negli stent aorto-coronarici metallici non rivestiti. Lo studio ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tolleranza acuta dei palloncini AngioSculpt rivestiti di paclitaxel nell'inibizione delle restenosi negli stent metallici non rivestiti (BMS).

61 pazienti totali sono stati arruolati in cinque centri clinici: 4 in Germania e 1 in Brasile. Trentatré sono stati randomizzati nel gruppo con palloncino rivestito di paclitaxel e 28 nel gruppo di controllo con palloncino non rivestito. Il follow-up richiesto dal protocollo comprendeva l'angiografia quantitativa (QCA), eseguita dopo 6 mesi dalla procedura indice, e il follow-up clinico a 30 giorni e a 6, 12 e 24 mesi dalla procedura indice.

Un laboratorio centrale indipendente e in cieco ha eseguito l'analisi QCA di tutte le pellicole per la procedura interventistica, di tutte le angiografie di follow-up a 6 mesi, della rivascularizzazione della lesione target fino al follow-up a 6 mesi e altre angiografie non programmate o reinterventi fino

a 6 mesi. Inoltre, una Commissione Eventi Clinici (CEC) indipendente e in cieco ha giudicato tutti i decessi, gli infarti miocardici, le rivascularizzazioni dei vasi e della lesione target e gli insuccessi del dispositivo.

L'obiettivo di efficacia primario era dimostrare la ridotta perdita tardiva di lume (LLL) a 6 mesi, in base ad analisi con QCA, all'interno del segmento nel gruppo con palloncino rivestito rispetto al gruppo con palloncino non rivestito. Gli endpoint secondari comprendevano successo della procedura ed eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) nei 6 mesi, nonché gli endpoint clinici individuali di morte, trombosì dello stent, infarto miocardico e rivascularizzazione coronarica nei 6 mesi. Inoltre i pazienti sono stati sottoposti a follow-up per i medesimi endpoint clinici individuali di morte, trombosì dello stent, infarto miocardico e rivascularizzazione coronarica nei 12 mesi allo scopo di valutare la sicurezza a lungo termine.

I risultati sono stati analizzati su base intent-to-treat (ITT) e per-protocol (PP). La popolazione ITT comprendeva pazienti raggruppati in base alla randomizzazione e indipendentemente dal trattamento effettivamente somministrato. La popolazione PP comprendeva pazienti raggruppati in base al trattamento effettivamente somministrato. Tutti i 28 pazienti (e le 30 lesioni) randomizzati nel gruppo con palloncino non rivestito sono stati trattati con successo con un dispositivo AngioSculpt non rivestito e sono risultati idonei all'inclusione nelle analisi ITT e PP. Poiché 3 pazienti del gruppo con palloncino rivestito non sono stati trattati con palloncino AngioSculpt rivestito, tali 3 pazienti dei 33 soggetti/lesioni della popolazione ITT con palloncino rivestito sono stati esclusi dalla popolazione PP; in tal modo, i pazienti/le lesioni rimanenti della popolazione PP erano 30.

ENDPOINT DI EFFICACIA PRIMARIO

Perdita tardiva di lume a 6 mesi

La sperimentazione PATENT-C ha soddisfatto l'obiettivo primario dello studio relativamente all'LLL (calcolata come differenza tra il diametro minimo del lume [MLD] interno al segmento angiografico dopo la procedura e in occasione del follow-up a 6 mesi) valutata con QCA. L'LLL a 6 mesi nel gruppo con palloncino non rivestito era pari a $0,48 \pm 0,51$ sia per l'analisi ITT sia per quella PP, rispetto allo $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) e allo $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) nei gruppi ITT e PP con palloncino rivestito rispettivamente (Tabella 1).

Tabella 1: LLL al follow-up di 6 mesi valutata con QCA (popolazione ITT e PP)

Popolazione	Lesioni disponibili per l'analisi	Palloncino non rivestito	Palloncino rivestito di paclitaxel	Valore P	
LLL interna al segmento, mm	ITT	27 per palloncino non rivestito / 27 per palloncino rivestito	$0,48 \pm 0,51^*$	$0,17 \pm 0,40^*$	0,01
	PP	27 per palloncino non rivestito / 24 per palloncino rivestito	$0,48 \pm 0,51^*$	$0,12 \pm 0,26^*$	0,009

*Valori medii±SD

ENDPOINT SECONDARI E SORVEGLIANZA CONTINUATIVA PER LA SICUREZZA

Successo procedurale

In base al protocollo, che definiva successo procedurale una stenosi di diametro < 50% (in base alle analisi del laboratorio centrale) e assenza di MACE ospedalieri, i tre pazienti in cui non è stato possibile far avanzare un AngioSculpt attraverso la lesione sono stati considerati come insuccessi del dispositivo ma non come insuccessi procedurali. Inoltre, dal momento che il protocollo dichiarava che il tasso di successo procedurale fosse da calcolarsi come il numero di pazienti che raggiungevano il successo procedurale diviso per il numero totale di pazienti trattati con il dispositivo AngioSculpt rivestito di farmaco, i 3 pazienti non trattati con un dispositivo AngioSculpt sono stati rimossi dal calcolo in questione. Pertanto, il tasso di successo è risultato del 100% nel gruppo con palloncino rivestito di farmaco e del 92,6% in quello con palloncino non rivestito. L'insuccesso nel gruppo con palloncino non rivestito è dipeso da un caso di MACE ospedalieri e un altro di stenosi residua finale di diametro > 50% in base alla QCA. I tassi di successo sono riportati nella Tabella 2.

Tabella 2: Tasso di successo procedurale

Tasso di successo procedurale	Palloncino non rivestito	Palloncino rivestito di paclitaxel	Valore P
Tasso di successo, pazienti con successo/totali trattati con il dispositivo AngioSculpt (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

I valori sono n (%). * Angiogramma non disponibile per un paziente nel gruppo con palloncino non rivestito, quindi non è stato possibile valutare con certezza il successo procedurale; pertanto N = 27 pazienti.

MACE fino a 6 mesi

I MACE valutati includevano morte cardiaca, MI del vaso target o rivascularizzazione clinica della lesione target (TLR) nei 6 mesi. I tassi di MACE sono stati calcolati contando un solo tipo di evento per paziente: dopo un determinato endpoint in un paziente, i successivi eventi del medesimo endpoint non sono stati calcolati per il paziente in questione. Entro i 6 mesi successivi alla procedura indice, il tasso cumulativo di MACE era del 32,1% nel gruppo con palloncino non rivestito e del 6,1% in quello con palloncino rivestito. Il tasso di MI nel vaso target (TV-MI) era del 7,1% nel gruppo con palloncino non rivestito e pari a zero in quello con palloncino rivestito. Il tasso di TLR clinica era del 32,1% nel gruppo con palloncino non rivestito e del 3% in quello con palloncino rivestito. Nessun paziente del gruppo con palloncino non rivestito è deceduto per disturbi cardiaci, mentre si è verificata morte cardiaca di 1 paziente (3%) del gruppo con palloncino rivestito. La morte cardiaca del paziente del gruppo con palloncino rivestito è stata giudicata secondaria all'MI del vaso non target risultante da un TVR eseguito il giorno prima del decesso. La Tabella 3 e la Tabella 4 riassumono i tassi di MACE fino ai 6 mesi successivi alla procedura nelle popolazioni ITT e PP.

Tabella 3: Endpoint secondario di MACE al follow-up di 6 mesi, popolazione ITT

Occorrenza degli endpoint secondari	Palloncino non rivestito, N=28 pazienti	Palloncino rivestito di paclitaxel, N=33 pazienti	Valore P
Qualsiasi MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Morte cardiaca	0	1 (3,0%)	1,0
MI vaso target	2* (7,1%)	0	0,21
TLR clinica	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

I valori sono n (%). * Si sono verificati due TV-MI e una TLR in un paziente del gruppo con palloncino non rivestito, ma è stato calcolato un solo endpoint come da convenzione standard.

Tabella 4: Endpoint secondario di MACE al follow-up di 6 mesi, popolazione PP

Occorrenza degli endpoint secondari	Palloncino non rivestito, N=28 pazienti	Palloncino rivestito di paclitaxel, N=30 pazienti	Valore P
Qualsiasi MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Morte cardiaca	0	1 (3,3%)	1,0
MI vaso target	2* (7,1%)	0	0,23
TLR clinica	9* (32,1%)	0	0,0006

I valori sono n (%). * Si sono verificati due TV-MI e una TLR in un paziente del gruppo con palloncino non rivestito, ma è stato calcolato un solo endpoint come da convenzione standard.

Endpoint clinici individuali fino a 6 mesi

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up per i singoli endpoint clinici di trombosì dello stent (occorrenza e tempi), morte (cardiaca/non cardiaca), MI (vaso target o qualsiasi tipo di infarto) e rivascularizzazione ripetuta (TLR clinica, TVR clinica, qualsiasi rivascularizzazione) nei 6 mesi. I tassi dei singoli endpoint clinici sono stati calcolati conteggiando un evento di ciascun tipo per paziente, una sola volta. Non si sono verificati casi di trombosì dello stent in nessuno dei due gruppi. Oltre alla morte cardiaca indicata nella precedente sezione (MACE nei 6 mesi), si è verificata morte non cardiaca di un paziente del gruppo con palloncino non rivestito (analisi ITT e PP). I tassi di MI erano simili per entrambi i gruppi. Il tasso di TVR clinica è stato del 35,7% nel gruppo con palloncino non rivestito, con l'inclusione di 9 pazienti (32,1%) con endpoint di TLR clinica (ITT e PP). Nel gruppo con palloncino non rivestito, l'analisi ITT ha evidenziato TLR clinica (e pertanto anche TVR) in un paziente. Poiché questo paziente non è stato incluso nella popolazione PP per non aver ricevuto un catetere AngioSculpt rivestito di farmaco, nessun paziente della popolazione PP del gruppo con palloncino rivestito ha avuto TLR o TVR clinica. I singoli tassi di endpoint clinici nei 6 mesi sono riportati nelle Tabelle 5 e 6, che riassumono gli eventi fino a 12 mesi.

Qualsiasi morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione e trombosi dello stent fino a 24 mesi

Sebbene non nell'ambito dell'analisi formale degli endpoint secondari, bensì nel contesto della sorveglianza continuativa per la sicurezza, tutti i pazienti sono stati sottoposti anche a follow-up per morte, MI, rivascolarizzazione coronarica e trombosi dello stent nei 24 mesi. Tra i 6 e i 12 mesi di follow-up, è morto un paziente del gruppo con palloncino rivestito, endpoint secondario di TV-MI e possibile trombosi dello stent (ST) molto tardiva. A seguito della valutazione dello sperimentatore e della conferma della CEC, la morte cardiaca del paziente in questione è stata classificata come non correlata al dispositivo o alla procedura in studio. Inoltre, la CEC ha determinato possibile ST molto tardiva e TV-MI come misura conservativa sulla base del fatto che la documentazione sulle cause non fosse sufficiente a escludere questi eventi. Poiché la possibile trombosi dello stent si è verificata > 1 anno dopo la procedura indice (1 anno e 3 giorni dopo), è stata classificata come molto tardiva in base al documento di consenso ARC; tuttavia, poiché rientrava nella finestra di follow-up a 1 anno di 12±2 mesi, l'episodio è stato incluso nel calcolo della frequenza degli eventi nei 12 mesi. Le Tabelle 5 (ITT) e 6 (PP) riassumono la frequenza degli eventi fino a 24 mesi di follow-up.

Tabella 5: Morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica e trombosi dello stent valutati fino a 24 mesi, popolazione ITT

Evento di endpoint clinico	Palloncino non rivestito, N = 28 pazienti	(n)*	Palloncino rivestito di paclitaxel, N = 33 pazienti	(n)*	Valore P
Eventi nei 6 mesi					
Tutte le trombosi dello stent	0	28	0	33	-
Tutti i decessi	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Cardiaco	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Non cardiaco	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Tutti gli MI	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
MI vaso target	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
MI vaso non target	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
TLR clinica	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
TVR clinica†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Tutte le rivascolarizzazioni‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Eventi nei 12 mesi					
Tutte le trombosi dello stent	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Tutti i decessi	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Cardiaco	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Non cardiaco	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Tutti gli MI	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
MI vaso target	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
MI vaso non target	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
TLR clinica	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
TVR clinica†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Tutte le rivascolarizzazioni‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Eventi nei 24 mesi					
Tutte le trombosi dello stent	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Tutti i decessi	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Cardiaco	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Non cardiaco	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Tutti gli MI	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
MI vaso target	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
MI vaso non target	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
TLR clinica	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
TVR clinica†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Tutte le rivascolarizzazioni‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

I valori sono n(%)

* Numero di pazienti con dati disponibili/nel denominatore per il calcolo. Ad esempio, per quanto riguarda i tassi a 12 mesi nel gruppo con palloncino non rivestito, c'è stata morte (cardiaca) di un paziente prima del follow-up a 6 mesi, pertanto n = 27, a eccezione di morte per qualsiasi causa/non cardiaca, pari a n = 28. Per quanto concerne i tassi a 12 mesi nel gruppo con palloncino rivestito, un paziente senza follow-up a 12 mesi e un altro con morte cardiaca, non TV-MI e qualsiasi rivascolarizzazione; pertanto, n = 32 per tali parametri e n = 31 per quelli restanti.

†TVR comprende TVR/non TLR e TLR

‡Qualsiasi rivascolarizzazione comprende pazienti con TLR, TVR e non TVR

Tabella 6: Morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica e trombosi dello stent valutati fino a 24 mesi, popolazione PP

Evento di endpoint clinico	Palloncino non rivestito, N = 28 pazienti	(n)*	Palloncino rivestito di paclitaxel, N = 30 pazienti	(n)*	Valore P
Eventi nei 6 mesi					
Tutte le trombosi dello stent	0	28	0	30	-
Tutti i decessi	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Cardiaco	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Non cardiaco	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Tutti gli MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
MI vaso target	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
MI vaso non target	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
TLR clinica	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
TVR clinica†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Tutte le rivascolarizzazioni‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Eventi nei 12 mesi					
Tutte le trombosi dello stent	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Tutti i decessi	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Cardiaco	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Non cardiaco	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Tutti gli MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
MI vaso target	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
MI vaso non target	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
TLR clinica	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
TVR clinica†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Tutte le rivascolarizzazioni‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Eventi nei 24 mesi					
Tutte le trombosi dello stent	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Tutti i decessi	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Cardiaco	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Non cardiaco	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Tutti gli MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
MI vaso target	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
MI vaso non target	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
TLR clinica	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
TVR clinica†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Tutte le rivascolarizzazioni‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

I valori sono n(%)

* Numero di pazienti con dati disponibili/nel denominatore per il calcolo. Ad esempio, per quanto riguarda i tassi a 12 mesi nel gruppo con palloncino non rivestito, c'è stata morte (cardiaca) di un paziente prima del follow-up a 6 mesi, pertanto n = 27, a eccezione di morte per qualsiasi causa/non cardiaca, pari a n = 28. Per quanto concerne i tassi a 12 mesi nel gruppo con palloncino rivestito, un paziente senza follow-up a 12 mesi e un altro con morte cardiaca, non TV-MI e qualsiasi rivascolarizzazione; pertanto, n = 29 per tali parametri e n = 28 per quelli restanti.

†TVR comprende TVR/non TLR e TLR

‡Qualsiasi rivascolarizzazione comprende pazienti con TLR, TVR e non TVR

MATERIALI RICHIESTI PER L'UTILIZZO CON IL CATETERE ANGIOSCULPT™X

AVVERTENZA - Utilizzare solo articoli monouso. Non sterilizzare né riutilizzare.

- Catetere guida femorale, brachiale o radiale (≥ 6 F)
- Valvola emostatica
- Mezzo di contrasto diluito con soluzione fisiologica normale, rapporto 1:1
- Soluzione fisiologica normale eparinizzata sterile
- Siringhe da 10 cc e 20 cc per lavaggio e preparazione del palloncino
- Dispositivo di gonfiaggio (indeflator)
- Filo guida coronarico da 0,014 pollici
- Introduttore per filo guida
- Torquer per filo guida
- Contrasto radiografico
- Collettore (per il monitoraggio della pressione e l'iniezione del mezzo di contrasto), tubo di prolunga per pressione

IX. ISTRUZIONI PER L'USO

Preparazione e utilizzo del catetere AngioSculpt®X

Prima di utilizzare il catetere AngioSculpt®X, esaminarlo attentamente per valutarne l'integrità e rilevare eventuali danni. Non utilizzare il catetere se è piegato o attorcigliato, mancano dei componenti o vi sono altri danni. Non usare se la confezione interna è aperta o danneggiata.

1. Medicare preventivamente il paziente con adeguata doppia terapia antiplastrinica, anticoagulante e terapia con vasodilatatori coronarici, in conformità al protocollo ospedaliero per gli interventi percutanei coronarici.
2. Eseguire angiogramma coronarico nella vista che meglio mostra la lesione target prima dell'inserimento del dispositivo.
3. Posizionare il filo guida coronarico da 0,014 pollici prescelto oltre la lesione target.
4. Predilatatare la lesione con un palloncino per PTCA standard non rivestito di dimensioni inferiori a quelle del vaso di riferimento.
5. Se per completare il trattamento sono necessari più cateteri AngioSculpt®X, quelli successivi dovranno avere dimensioni minime ed essere posizionati in modo che i palloncini si sovrappongano quanto necessario a coprire la lesione e i margini del segmento di predilatazione. Il catetere AngioSculpt®X deve estendersi di circa 2 mm nel senso prossimale e distale del segmento di predilatazione. Prestare attenzione a non estendere l'intero segmento di dilatazione più di quanto necessario. Un esempio è riportato in Figura 2.

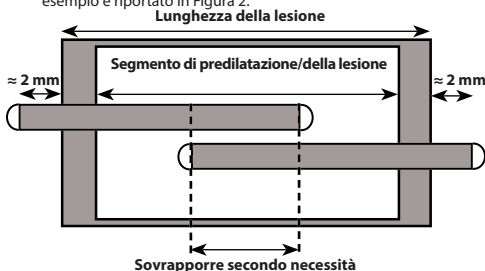


Figura 2. I palloncini hanno dimensioni tali da consentire solo la sovrapposizione necessaria all'adeguato trattamento della lesione

6. Con una tecnica sterile, estrarre un catetere AngioSculpt®X di dimensioni adeguate ($\leq 1,0 \times$ diametro del vaso di riferimento (RVD)) dalla confezione sterile e porlo nel campo sterile.
Attenzione: per quanto possibile, prima dell'utilizzo, il palloncino AngioSculpt®X deve essere maneggiato indossando guanti sterili asciutti. Aver cura di ridurre al minimo il contatto non necessario con la parte rivestita del palloncino del catetere AngioSculpt®X durante la preparazione e l'inserimento.
7. Estrarre lo stiletto dal lume del filo guida e il tubo protettivo dal palloncino.
8. Controllare il catetere per verificare che tutti i componenti siano intatti.
9. Irrigare il lume del filo guida con soluzione fisiologica mantenendo asciutto il palloncino.
Attenzione: Non immergere il catetere AngioSculpt®X in un bagno di soluzione fisiologica. Sostituire il dispositivo se il palloncino entra in contatto con dei liquidi prima dell'utilizzo.
10. Collegare alla porta di gonfiaggio del palloncino del catetere una siringa da 20 cc riempita con 2-3 cc di mezzo di contrasto radiografico.
11. Aspirare/rimuovere l'aria dal lume del palloncino del catetere usando la siringa da 20 cc riempita con 2-3 cc di mezzo di contrasto radiografico e mantenere il vuoto per 30 secondi.
12. Rilasciare lentamente il vuoto dalla siringa da 20 cc, quindi toglierla dalla porta di gonfiaggio del palloncino.

13. Collegare alla porta di gonfiaggio del palloncino il dispositivo di gonfiaggio (indeflator) riempito con una miscela di mezzo di contrasto radiografico e normale soluzione fisiologica in rapporto 50:50, creando un menisco. Evitare di introdurre bolle d'aria nel lume del palloncino del catetere.
14. Aspirare con il dispositivo di gonfiaggio creando il vuoto.
NOTA: tutta l'aria deve essere eliminata dal palloncino e sostituita dal mezzo di contrasto prima dell'inserimento nel corpo (ripetere le fasi 11-14 se necessario).
Attenzione: affinché l'inserimento terapeutico vada a buon fine, non gonfiare mai il catetere AngioSculpt®X prima di aver raggiunto la lesione target.
15. Far avanzare il catetere AngioSculpt®X lungo il filo guida coronarico fino alla lesione target.
NOTA: quando si carica posteriormente il catetere sul filo guida, esso deve essere supportato affinché il filo guida non entri in contatto con il palloncino. Non far avanzare né retrarre il catetere AngioSculpt®X oltre la parte flessibile del filo guida. Non far avanzare o retrarre il catetere, tranne nel caso in cui il palloncino sia completamente sgonfio sotto vuoto. Se si avverte resistenza durante la manipolazione, determinarne la causa prima di procedere.
Attenzione: per un'adeguata erogazione del farmaco, far avanzare efficientemente il catetere AngioSculpt®X nel sito target e gonfiare immediatamente il palloncino. Mantenere il gonfiaggio del palloncino per almeno 30 secondi.
16. Posizionare il palloncino sulla lesione, verificando che la copertura oltrepassi di almeno 2 mm in senso prossimale e distale i margini del segmento della lesione di predilatazione, quindi gonfiarlo fino a raggiungere una pressione adeguata (fare riferimento alla Tabella di conformità inclusa nella confezione del prodotto).
17. Gonfiare il palloncino del catetere AngioSculpt®X in base al protocollo consigliato indicato di seguito:
 - 2 atmosfere
 - Aumentare la pressione di 2 atmosfere ogni 10-15 secondi, fino al completo gonfiaggio del dispositivo
 - A propria discrezione, il medico può gonfiare fino a una pressione massima $<$ RBP (considerando il diametro stimato del dispositivo gonfiato alla pressione in questione)
18. Eseguire un angiogramma coronarico (nelle medesime viste della fase 2) della lesione target a seguito del completamento del trattamento col dispositivo.
19. Per rimuovere il catetere AngioSculpt®X, applicare pressione negativa al dispositivo di gonfiaggio e verificare che il palloncino sia completamente sgonfio. Il catetere deve essere ritirato solo afferrando lo stelo dell'ipotubo.
NOTA: Non ruotare l'asta del catetere oltre 180 gradi quando la punta è vincolata. Non ruotare il connettore del luer del catetere oltre cinque (5) giri durante l'uso. La manipolazione del catetere, compresi avanzamento e ritiro, deve essere eseguita afferrando lo stelo.
20. Esaminare tutti i componenti per verificare che il catetere sia intatto. Seguire le procedure ospedaliere per lo smaltimento dei materiali a rischio biologico. In caso di malfunzionamento del dispositivo o se si rilevano difetti durante l'ispezione, irrigare il lume del filo guida e pulire la superficie esterna del catetere con soluzione fisiologica, riporre il catetere in una sacca sigillata per materiali a rischio biologico e contattare Spectranetics o il rappresentante autorizzato CE per ricevere ulteriori istruzioni.
NOTA: per quanto possibile, il catetere AngioSculpt®X deve essere l'ultimo trattamento del vaso.
21. Estrarre la guida coronarica ed eseguire un'angiografia coronarica (nelle medesime viste della fase 2) della lesione target a seguito del completamento di tutti gli interventi.
22. Estrarre tutti i cateteri e gestire il sito di accesso arterioso in base al protocollo ospedaliero.

X. GARANZIA LIMITATA DEL PRODUTTORE

Il produttore garantisce che il catetere a palloncino di quantificazione per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X è privo di difetti di materiale e lavorazione se usato entro la "Data di scadenza" e se la confezione rimane chiusa e integra fino al momento dell'utilizzo. Gli obblighi del produttore secondo la presente garanzia sono limitati alla sostituzione o al rimborso del prezzo di acquisto di eventuali dispositivi per PTCA rivestiti di farmaco AngioSculpt®X che risultino difettosi. Il produttore non sarà ritenuto responsabile di danni incidentali, speciali o consequenziali derivanti dall'utilizzo del dispositivo per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X. L'eventuale danneggiamento del dispositivo per PTCA rivestito di farmaco AngioSculpt®X a causa di uso improprio, alterazione, conservazione o manipolazione errata o di qualsiasi altra violazione delle presenti Istruzioni per l'uso rende nulla la garanzia limitata. **LA PRESENTE GARANZIA LIMITATA SOSTITUISCE ESPRESSAMENTE ALTRE GARANZIE, ESPLICITE O IMPLICITE, INCLUDE LE GARANZIE IMPLICITE DI COMMERCIALITÀ O IDONEITÀ A UNO SCOPO PARTICOLARE.** Nessuna persona o entità, incluso qualsiasi rappresentante o rivenditore autorizzato del produttore, dispone dell'autorizzazione a estendere o ampliare la presente garanzia limitata e nessun tentativo in tal senso potrà mai essere fatto valere ai danni del produttore.

Catéter con globo de incisión recubierto con fármaco para angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) AngioSculpt®X
Sistema de colocación de intercambio rápido (RX)

Spanish / Español

INSTRUCCIONES DE USO

LEA ATENTAMENTE TODAS LAS INSTRUCCIONES ANTES DE USARLO. SI NO SE SIGUEN TODAS LAS ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, ESTO PODRÍA PROVOCAR COMPLICACIONES.

Nota: estas instrucciones son válidas para los diámetros y las longitudes de todos los globos.

ESTÉRIL: Esterilizado con gas de óxido de etileno. **No pirógeno. No lo use si el empaque está abierto o dañado.**

ÍNDICE: Un (1) catéter con globo de incisión recubierto con fármaco para ptca AngioSculpt®X.

ALMACENAMIENTO: Guarde el producto en un lugar seco, oscuro y fresco.

I. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

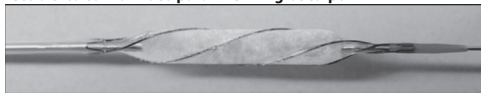
1. Descripción del catéter para PTCA

El catéter con globo de incisión recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X es un catéter para PTCA estándar con un globo de incisión cerca de la punta distal. El extremo distal del catéter tiene un globo de una combinación de nylon convencional y un elemento de incisión de nitinol con tres soportes de espiral que envuelven el globo. Los soportes crean concentraciones focales de fuerza de dilatación, lo que reduce al mínimo la posibilidad de que el globo se deslice y facilita la expansión del lumen de las arterias estenóticas. El globo de incisión está recubierto con una formulación especializada que incluye el fármaco antiproliferativo, paclitaxel. El globo de incisión recubierto con fármaco está diseñado para expandirse a un diámetro y una longitud especificados a una presión especificada. Los marcadores radiopacos convencionales ayudan a colocar el globo en la estenosis.

La Figura 1 muestra la sección distal del catéter con el globo de incisión. El extremo proximal del globo se conecta a un canal de insuflación del globo.

El producto se ofrece en una plataforma de colocación de intercambio rápido (RX) y está disponible en diámetros del globo de 2.0 a 3.5 mm en incrementos de 0.5 mm y en longitudes del globo de incisión de 10, 15 y 20 mm. La longitud del catéter es de aproximadamente 137 cm y es compatible con alambres guía de 0.35 mm (0.014 pulgadas) y catéteres guía 6F. El catéter se suministra estéril y únicamente se debe usar una vez.

Figura 1: Sección distal del catéter con globo de incisión recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X



2. Descripción del recubrimiento con fármaco

El recubrimiento con fármaco es una formulación que no contiene polímero, que consta de paclitaxel como el ingrediente farmacéutico activo y el excipiente ácido nordihidroguayaráctico (NDGA, por su sigla en inglés). El recubrimiento cubre la superficie funcional del globo, parte de los conos del globo y el elemento de incisión del catéter AngioSculpt®X en una concentración promedio en la superficie de 3 µg/mm². La característica funcional principal de la formulación es permitir la liberación de paclitaxel en el tejido de la pared vascular durante la insuflación.

II. INDICACIONES

El globo de incisión recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X está indicado para el tratamiento de la estenosis de las arterias coronarias, importante desde el punto de vista hemodinámico, que incluye la reestenosis en el *stent*, con el fin de mejorar la perfusión miocárdica.

III. CONTRAINDICACIONES

El catéter AngioSculpt®X no debe utilizarse en los siguientes casos:

- Lesiones de las arterias coronarias que no son adecuadas para recibir tratamiento con revascularización percutánea.
- Espasmo de las arterias coronarias en ausencia de estenosis importante.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a paclitaxel o compuestos relacionados con paclitaxel.
- Pacientes que no pueden recibir una terapia de inhibición de la función plaquetaria y/o anticoagulante recomendada.
- Mujeres que están amamantando, embarazadas o que intentan quedar embarazadas; o, bien, varones que intentan engendrar hijos.

IV. ADVERTENCIAS

- A fin de reducir la posibilidad de dañar un vaso, el diámetro insuflado del globo debe aproximarse al diámetro del vaso proximal y distal a la estenosis.
- La PTCA en pacientes que no son candidatos aceptables para una cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria requiere una consideración cuidadosa, lo que incluye el posible soporte hemodinámico durante la PTCA, debido a que el tratamiento de esta población de pacientes conlleva riesgos especiales.
- Cuando el catéter queda expuesto al sistema vascular, debe manipularse bajo observación fluoroscópica de alta calidad. No avance ni retraiga el catéter a menos que el globo esté totalmente desinflado al vacío. Si se encuentra resistencia durante la manipulación, determine la causa de esta antes de continuar.
- No exceda la presión efectiva de estallido (RBP, por su sigla en inglés) durante la insuflación del globo. La RBP se basa en resultados de pruebas in vitro. Por lo menos el 99.9 % de los globos (con un nivel de confianza de 95 %) no estalla al ejercer la RBP o menos de esta. Se recomienda usar un dispositivo de control de presión para evitar una presurización excesiva.
- La PTCA únicamente debe llevarse a cabo en hospitales en donde se pueda realizar rápidamente una cirugía de injerto de bypass en la arteria coronaria de emergencia en caso de que se produjera una posible lesión cardiovascular o una complicación que pusiera en peligro la vida.
- Utilice únicamente el medio de insuflación de globo recomendado. Nunca utilice aire o cualquier medio gaseoso para insuflar el globo.
- Sea cauteloso al utilizar el catéter AngioSculpt®X en un *stent* recién implantado. En estudios clínicos no se ha evaluado el uso del catéter AngioSculpt®X después de la dilatación de *stents* o en lesiones distales a *stents* recién implantados.
- Utilice el dispositivo antes de la fecha de caducidad especificada en el empaque.

V. PRECAUCIONES

- No sumerja el catéter AngioSculpt®X en un baño de solución salina. El contacto con líquidos previo a la inserción puede afectar a la administración del fármaco terapéutico. A fin de asegurar la administración del fármaco terapéutico, reemplace cualquier dispositivo cuyo globo haya entrado en contacto con líquidos antes de ser usado.
- El catéter AngioSculpt®X se debe manipular con guantes estériles secos siempre que sea posible antes de usarlo. Se debe tener cuidado para reducir al mínimo el contacto con la parte recubierta del globo del catéter AngioSculpt®X durante la preparación e inserción.
- Para asegurar la administración del fármaco terapéutico:
 - Nunca insufla el catéter AngioSculpt®X antes de llegar a la lesión objetivo.
 - El catéter AngioSculpt®X se debe introducir en el lugar objetivo de manera eficaz (es decir, en 3 minutos o menos) e insuflar de inmediato.
- Mantenga el globo inflado durante un mínimo de 30 segundos.
- Se debe realizar una dilatación previa de la lesión con un globo para PTCA estándar sin recubrimiento.
- Siempre introduzca y recupere el catéter AngioSculpt®X cuando la presión sea negativa. Siempre que sea posible, el catéter AngioSculpt®X debe ser el tratamiento final del vaso.
- El catéter AngioSculpt®X está diseñado para tratar una sola lesión en un solo paciente; no lo reutilice para dilatar más lesiones.
- Antes de la angioplastia, revise el catéter para verificar su funcionalidad, su integridad y para asegurarse de que el tamaño y la longitud sean adecuados para la lesión específica para la que se utilizará.
- Sólo médicos capacitados en la realización de una angioplastia coronaria transluminal percutánea deben utilizar el catéter AngioSculpt®X.
- La terapia doble de inhibición de la función plaquetaria, anticoagulante y de vasodilatación coronaria adecuada se debe administrar antes, durante y después del tratamiento con el catéter AngioSculpt®X. No se ha estudiado el uso de la terapia de inhibición de la función plaquetaria durante menos de 3 meses después del tratamiento con el catéter AngioSculpt®X, y los pacientes en el primer estudio realizado con seres humanos recibieron una terapia doble de inhibición de la función plaquetaria que constaba de aspirina más clopidogrel o ticlopidina durante un mínimo de 3 meses después del tratamiento con el catéter AngioSculpt®X.
- No gire el eje del catéter más de 180 grados cuando la punta esté muy restringida.
- No gire el conector tipo Luer del catéter más de cinco (5) veces durante el uso.
- No introduzca ni retraiga el catéter AngioSculpt®X por la parte flexible del alambre guía.
- La manipulación del catéter, lo que incluye la introducción y la retracción, debe realizarse sujetando el eje del hipotubo.
- Si se percibe una resistencia inusual al manipular el catéter o si se sospecha que el alambre guía se dobló, retire con cuidado todo el sistema del catéter (catéter AngioSculpt®X y alambre guía dirigible) como una unidad.
- Si la guía fluoroscópica indica que el catéter AngioSculpt®X se ha introducido más allá del extremo del alambre guía, retire el catéter y vuelva a cargar el alambre antes de introducirlo de nuevo.
- No se recomienda utilizar el catéter AngioSculpt®X junto con otros globos recubiertos con fármaco o *stents* liberadores de fármaco para tratar la misma lesión en el mismo procedimiento o en el transcurso de 90 días. No se ha evaluado la seguridad de las combinaciones de diferentes productos de dispositivos y fármacos.
- NO vuelva a esterilizar este dispositivo ni lo reutilice, ya que estas acciones pueden alterar su desempeño o aumentar el riesgo de contaminación cruzada por reprocesamiento inadecuado.
- Si se reutiliza este dispositivo desechable, puede provocar una lesión grave al paciente o la muerte, y esto anula las garantías del fabricante.

VI. INFORMACIÓN DEL FÁRMACO

Mecanismo de acción

El recubrimiento del catéter con globo de incisión recubierto con fármaco para ptca AngioSculpt®X contiene paclitaxel, un agente farmacéutico antiproliferativo que se une específicamente a microtúbulos y los estabiliza. Al bloquear la despolimerización de los microtúbulos, paclitaxel afecta a la inhibición de las células de músculo liso y la proliferación y migración de fibroblastos, así como la secreción de la matriz extracelular. La combinación de estos efectos provoca la inhibición de la hiperplasia neointimal y, por lo tanto, impide la reestenosis.

Análisis farmacocinéticos

El nivel máximo de paclitaxel en plasma medido después de 10 minutos en el modelo porcino fue de 4.6 ng/ml, significativamente menor que el nivel de mielosupresión de 85 ng/ml o más. Después de 24 horas, el nivel de paclitaxel en plasma disminuyó a menos de 0.4 ng/ml. El excipiente NDGA no pudo detectarse en plasma (LOQ: 2 ng/ml). Por ende, los niveles máximos observados y la exposición total en suero del catéter AngioSculpt®X son aproximadamente de 50 a 200 veces menores que los notificados para paclitaxel de uso farmacéutico (infusión de 3 horas, prospecto de Taxol®; T1/2 = de 12.1 a 20.2 horas, C_{max} = de 2170 a 3650 ng/ml, y auc = de 7952 a 15007 ng·h/ml). Después de 10 minutos, los niveles de paclitaxel en el tejido de la lesión objetivo alcanzaron el 7.1 % de la dosis nominal del fármaco o 142 ng/mg. entre 1 y 28 días después, el nivel en el tejido se estabilizó en 1.1 % de la dosis nominal del fármaco o 15 ng/mg. La concentración media de paclitaxel en las arterias coronarias fue de aproximadamente 10 µM, que se encuentra dentro del rango de concentraciones de paclitaxel (de 0.1 a 10 µM/L) que se sabe que inhiben la proliferación de las células del músculo liso de las arterias humanas (Axel y colaboradores, 1997). El excipiente NDGA no pudo detectarse en la pared arterial.

Interacciones farmacológicas

En ningún estudio sobre interacciones farmacológicas revisado por colegas se ha evaluado el catéter AngioSculpt®X por lo tanto, se deben consultar las instrucciones de uso de todas las terapias con fármacos concurrentes para obtener información sobre las interacciones con paclitaxel. Cuando se utilice el catéter AngioSculpt®X en un paciente que reciba un fármaco con interacciones conocidas con paclitaxel o cuando se comience una terapia con fármacos en un paciente que ha recibido recientemente tratamiento con el catéter AngioSculpt®X, se debe considerar la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas locales y sistémicas. Paclitaxel es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4, y es un sustrato de la glucoproteína P. Los agentes que compiten con estas isoenzimas o las inhiben pueden provocar el aumento de los niveles de paclitaxel. Se debe tener cuidado al administrar paclitaxel con sustratos o inhibidores conocidos de las isoenzimas del citocromo P450, CYP2C8 y CYP3A4, en especial si no existen datos clínicos confiables que describan los efectos de las interacciones farmacológicas.

Carcinogenia, genotoxicidad y toxicología reproductiva

No se han publicado estudios de larga duración realizados con animales en los que se evaluara el potencial carcinogénico de paclitaxel. De igual manera, no existen estudios adecuados y bien controlados sobre los efectos de paclitaxel en mujeres embarazadas o varones que intentan engendrar hijos. El mecanismo de acción de paclitaxel implica la interferencia con la proliferación celular mediante la estabilización de los microtúbulos, lo que puede provocar la pérdida de cromosomas durante la división celular. Si bien paclitaxel no fue mutagénico en la prueba Ames ni en el análisis de CHO/HGPR1 y salmonela, se ha demostrado que esta acción indirecta provoca la fragmentación del ADN en ensayos sobre la genotoxicidad del micronúcleo in vitro e in vivo. También se ha comunicado que paclitaxel provoca aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos primarios. El médico que brinda el tratamiento debe ponderar los beneficios médicos posibles del catéter AngioSculpt®X frente a los posibles riesgos genotóxicos y para la reproducción.

VII. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos posibles incluyen, entre otros, los siguientes:

<ul style="list-style-type: none"> • Muerte. • Ataque cardíaco (infarto agudo de miocardio). • Oclusión total de la arteria coronaria tratada. • Diseción, perforación, ruptura o lesión de la arteria coronaria. • Taponamiento pericárdico. • Reflujo nulo/lento del vaso tratado. • Bypass en la arteria coronaria (CABG) de emergencia. • Intervención coronaria percutánea de emergencia. • CVA/accidente cerebrovascular. • Seudoaneurisma. • Reestenosis del vaso dilatado. • Angina de pecho inestable. • Tromboembolia o retención de los componentes del dispositivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ritmo cardíaco irregular (arritmias, que incluyen las arritmias ventriculares que ponen en peligro la vida). • Presión arterial baja (hipotensión)/alta (hipertensión) grave. • Espasmo de la arteria coronaria. • Hemorragia o hematoma. • Necesidad de transfusiones de sangre. • Reparación quirúrgica del lugar de acceso vascular. • Creación de una vía para el flujo sanguíneo entre la arteria y la vena en la ingle (fístula arteriovenosa). • Reacciones al fármaco, reacciones alérgicas al colorante para radiografías (medio de contraste). • Infección. • Reacción alérgica al recubrimiento con fármaco.
--	--

Pueden existir otros eventos adversos potenciales que son imprevistos en este momento.

VIII. RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Ensayo clínico multicéntrico realizado por primera vez con seres humanos

DISEÑO DEL ESTUDIO

PATENT-C fue la primera investigación clínica realizada con seres humanos, aleatorizada, controlada, simple ciego, multicéntrica, prospectiva en la que se comparó el nuevo globo de incisión AngioSculpt recubierto con paclitaxel con otros globos AngioSculpt sin recubrir idénticos en los demás aspectos y disponibles comercialmente en pacientes con reestenosis significativa (70 % o más) en una *stent* metálico sin recubrir de las arterias coronarias. En el estudio se evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerancia aguda de los globos AngioSculpt recubiertos con paclitaxel en la inhibición de la reestenosis de *stents* metálicos sin recubrir (BMS, por su sigla en inglés).

Se inscribió a un total de 61 pacientes en cinco instituciones clínicas: 4 instituciones en Alemania y 1 institución en Brasil. Se asignó de manera aleatoria a treinta y tres pacientes para recibir el globo recubierto con paclitaxel y a 28 al grupo de control con el globo sin recubrir. El seguimiento requerido por el protocolo incluyó la realización de una angiografía coronaria cuantitativa (quantitative coronary angiography, qca) 6 meses después del procedimiento inicial y un seguimiento clínico 30 días y 6, 12 y 24 meses después del procedimiento inicial.

Un laboratorio central independiente y enmascarado llevó a cabo un análisis de la QCA de todas las películas del procedimiento de intervención, todas las angiografías del seguimiento de los 6 meses, la revascularización de la lesión objetivo hasta el seguimiento de los 6 meses y otras angiografías no programadas o de nuevas intervenciones de un máximo de 6 meses. Asimismo, un comité de eventos clínicos (Clinical Events Committee, CEC) independiente y enmascarado adjudicó todas las muertes; los infartos de miocardio; las revascularizaciones de la lesión objetivo y del vaso objetivo, y las fallas del dispositivo.

El objetivo de eficacia principal fue demostrar la reducción de la pérdida luminal tardía (LLL, por su sigla en inglés) en el segmento en el grupo del globo recubierto en comparación con el grupo del globo sin recubrir a los 6 meses, según el análisis de la QCA. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el éxito del procedimiento, los eventos cardíacos adversos principales (MACE, por su sigla en inglés) durante 6 meses y los criterios de valoración clínicos individuales de muerte, la trombosis del *stent*, el infarto de miocardio y la revascularización coronaria durante 6 meses. Además, a los pacientes se les realizó un seguimiento para observar los mismos criterios de valoración clínicos individuales de muerte, trombosis del *stent*, infarto de miocardio y revascularización coronaria durante 12 meses para evaluar la seguridad a largo plazo.

P009923-D 22NOV19 (2019-11-22)

Los resultados se analizaron conforme a la intención de tratar (ITT, por su sigla en inglés) y por protocolo (PP). La población de ITT incluyó a los pacientes agrupados conforme a la asignación aleatoria, independientemente del tratamiento real recibido. La población PP incluyó a los pacientes agrupados conforme al tratamiento real recibido. Los 28 pacientes (y las 30 lesiones) asignados de manera aleatoria al grupo del globo sin recubrir recibieron un tratamiento satisfactorio con un dispositivo AngioSculpt sin recubrir y fueron aptos para ser incluidos en el análisis de ITT y PP. Debido a que 3 pacientes en el grupo del globo recubierto no recibieron tratamiento con un dispositivo AngioSculpt recubierto, 3 de los 33 pacientes y de las lesiones en la población de ITT con el globo recubierto fueron excluidos de la población PP, lo que dejó a 30 pacientes/lesiones en la población pp.

CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA

Pérdida luminal tardía a los 6 meses

El ensayo PATENT-C cumplió con el criterio de valoración principal del estudio de la LLL en el segmento (calculada como la diferencia entre el diámetro mínimo del lumen [MLD, por su sigla en inglés] en el segmento angiográfico después del procedimiento y en el seguimiento de los 6 meses) según la evaluación de la QCA. La LLL a los 6 meses en el grupo del globo sin recubrir fue de 0.48 ± 0.51 para el análisis de ITT y PP en comparación con 0.17 ± 0.40 ($p = 0.01$) y 0.12 ± 0.26 ($p = 0.009$) en los grupos de ITT y PP del globo recubierto, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1: LLL en el seguimiento de los 6 meses según el análisis de la QCA (población de ITT y PP)

	Población	Lesiones disponibles para análisis	Globo sin recubrir	Globo recubierto con paclitaxel	Valor P
LLL en el segmento, mm	ITT	27 sin recubrir/ 27 recubiertos	0.48± 0.51*	0.17± 0.40*	0.01
LLL en el segmento, mm	PP	27 sin recubrir/ 24 recubiertos	0.48± 0.51*	0.12± 0.26*	0.009

* Los valores equivalen a la media ± la SD

CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS Y SUPERVISIÓN CONTINUA DE LA SEGURIDAD

Éxito del procedimiento

De acuerdo con el protocolo, que define el éxito del procedimiento como una estenosis con un diámetro de menos del 50 % (según los análisis del laboratorio central) y la ausencia de mace en el hospital, los tres pacientes en los que AngioSculpt no pudo cruzar/introducirse en la lesión se consideraron fracasos del dispositivo, pero no fracasos del procedimiento. Asimismo, dado que en el protocolo se indica que el índice de éxito del procedimiento es la cantidad de pacientes que logran el éxito del procedimiento dividido entre la cantidad total de pacientes tratados con el dispositivo AngioSculpt recubierto con fármaco, se excluyó a los 3 pacientes que no recibieron tratamiento con un dispositivo AngioSculpt del cálculo del índice de éxito del procedimiento. Por ende, el índice de éxito fue del 100 % en el grupo del globo recubierto con fármaco y del 92.6 % en el grupo del globo sin recubrir. La fuente del fracaso en el grupo del globo sin recubrir incluyó a un paciente que presentó un mace en el hospital y a otro paciente con una estenosis residual final con un diámetro de más 50 %, según el análisis de la QCA. En la tabla 2 se muestran los índices de éxito.

Tabla 2: Índice de éxito del procedimiento

Índice de éxito del procedimiento	Globo sin recubrir	Globo recubierto con paclitaxel	Valor P
Índice de éxito, éxito/total de pacientes tratados con un dispositivo AngioSculpt (%)	25/27† (92.6 %)*	30/30 (100 %)*	0.2

Los valores son n (%). * La angiografía no está disponible para un paciente en el grupo del globo sin recubrir, por lo que no se puede estar seguro del éxito del procedimiento, por lo que n= 27 pacientes.

MACE en un máximo de 6 meses

Los MACE adjudicados se definen como muerte cardíaca, MI del vaso objetivo o revascularización de una lesión objetivo (Target Lesion Revascularization, TLR) determinada desde el punto de vista clínico durante 6 meses. Los índices de mace se calcularon contando un tipo de evento por paciente: una vez que un paciente cumplió con un criterio de valoración, los eventos posteriores del mismo criterio de valoración no se contaron para ese paciente. Dentro de los 6 meses posteriores al procedimiento inicial, el índice acumulado de mace fue del 32.1 % en el

grupo del globo sin recubrir y del 6.1 % en el grupo del globo recubierto. El índice de MI del vaso objetivo (MI del tv) fue del 7.1 % en el grupo del globo sin recubrir y de cero en el grupo del globo recubierto. El índice de TLR determinada desde el punto de vista clínico fue del 32.1 % en el grupo del globo sin recubrir en comparación con el 3 % en el grupo del globo recubierto. Ningún paciente murió por causas cardíacas en el grupo del globo sin recubrir y 1 paciente (3 %) en el grupo del globo recubierto presentó muerte cardíaca. se determinó que la muerte cardíaca en el paciente del globo recubierto fue secundaria al mi de un vaso no objetivo, provocada por una revascularización de un vaso no objetivo el día anterior a la muerte. la tabla 3 y la tabla 4 resumen los índices de mace un máximo de 6 meses después del procedimiento en las poblaciones de ITT y PP.

Tabla 3: Criterio de valoración secundario de MACE a los 6 meses del seguimiento, población de ITT

Ocurrencia del criterio de valoración secundario	Globo sin recubrir, N = 28 pacientes	Globo recubierto con paclitaxel, N = 33 pacientes	Valor P
Cualquier MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Muerte cardíaca	0	1 (3.0%)	1.0
MI del vaso objetivo	2* (7.1%)	0	0.21
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9* (32.1%)	1 (3.0%)	0.004

Los valores son n (%), * Un paciente en el grupo del globo sin recubrir presentó dos MI del TV y una TLR, pero se consideró que cumplió con los criterios de valoración una vez conforme a la convención habitual.

Tabla 4: Criterio de valoración secundario de MACE a los 6 meses del seguimiento, población PP

Ocurrencia del criterio de valoración secundario	Globo sin recubrir, N = 28 pacientes	Globo recubierto con paclitaxel, N = 30 pacientes	Valor P
Cualquier MACE	9 (32.1 %)	1 (3.3 %)	0.005
Muerte cardíaca	0	1 (3.3 %)	1.0
MI del vaso objetivo	2* (7.1 %)	0	0.23
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9* (32.1 %)	0	0.0006

Los valores son n (%), * Un paciente en el grupo del globo sin recubrir presentó dos MI DEL TV y una TLR, pero se consideró que cumplió con los criterios de valoración una vez conforme a la convención habitual.

Criterios de valoración clínicos individuales en un máximo de 6 meses

A todos los pacientes se les realizó un seguimiento para observar los criterios de valoración clínicos de la trombosis del *stent* (ocurrencia y momento), muerte (cardíaca/no cardíaca), MI (del vaso objetivo o cualquier tipo de infarto) y repetición de la revascularización (TLR determinada desde el punto de vista clínico, TVR determinada desde el punto de vista clínico, cualquier revascularización) durante 6 meses. Se calcularon los índices de los criterios de valoración clínicos individuales contando un evento de cada tipo por paciente, una sola vez. No hubo casos de trombosis del *stent* en ningún grupo. Además de la muerte cardíaca mencionada en la sección anterior (MACE durante 6 meses), un paciente en el grupo del globo sin recubrir presentó muerte no cardíaca (análisis de ITT y PP). Los índices de MI fueron similares en ambos grupos. El índice de TVR determinada desde el punto de vista clínico fue del 35.7 % en el grupo del globo sin recubrir, que incluye a 9 pacientes (32.1 %) que también cumplieron con el criterio de valoración de TLR determinada desde el punto de vista clínico (ITT y PP). En el grupo del globo sin recubrir, a un paciente se le realizó una TLR determinada desde el punto de vista clínico (y por ende también TVR) en el análisis de ITT. Debido a que este paciente no se incluyó en la población PP porque no recibió un AngioSculpt con fármaco, ningún paciente en la población PP del grupo del globo recubierto experimentó una TVR o TLR determinada desde el punto de vista clínico. Los índices de criterios de valoración clínicos individuales durante 6 meses se muestran en las tablas 5 y 6, que resumen los eventos que se presentaron en un máximo de 12 meses.

Muerte, infarto de miocardio, revascularización coronaria y trombosis del *stent* en un máximo de 24 meses

Aunque no formó parte del análisis formal del criterio de valoración secundario, a todos los pacientes también se les realizó un seguimiento para detectar casos de muerte, MI, revascularización coronaria

y trombosis del *stent* durante 24 meses como parte de la supervisión continua de la seguridad. Entre los 6 y 12 meses del seguimiento, un paciente del grupo del globo recubierto murió; la causa fue secundaria a un MI DEL TV y una posible trombosis del *stent* (ST, por su sigla en inglés) muy tardía. La muerte cardíaca de este paciente se clasificó como no relacionada con el dispositivo o el procedimiento del estudio, conforme a la evaluación del investigador, lo cual fue confirmado por el CEC. El CEC realizó una determinación adicional de una posible ST muy tardía y un MI DEL TV como medida conservadora, con base en el hecho de que no existía documentación fuente suficiente para excluir dichos eventos. Dado que la posible trombosis de *stent* ocurrió más de 1 año después del procedimiento inicial (1 año y 3 días después), se clasificó como muy tardía según el documento de consenso del ARC; sin embargo, ya que se produjo dentro del intervalo de seguimiento de 1 año de 12 ±2 meses, se incluyó en el cálculo de los índices de eventos de los 12 meses. La Tabla 5 (ITT) y 6 (PP) resumen los índices de eventos que sucedieron en el transcurso de los 24 meses de seguimiento, como máximo.

Tabla 5: Adjudicación de muerte, infarto de miocardio, revascularización coronaria y trombosis del *stent* en un máximo de 24 meses, población con ITT

Evento del criterio de valoración clínica	Globo sin recubrir, N = 28 pacientes	(n)*	Globo recubierto con paclitaxel, N = 33 pacientes	(n)*	Valor P
Eventos en 6 meses					
Cualquier trombosis del <i>stent</i>	0	28	0	33	-
Cualquier muerte	1 (3.6 %)	28	1 (3.0 %)	33	1.0
Cardíaca	0	28	1 (3.0 %)	33	1.0
No cardíaca	1 (3.6 %)	28	0	33	0.46
Cualquier MI	2 (7.1 %)	28	1 (3.0 %)	33	0.6
MI del vaso objetivo	2 (7.1 %)	28	0	33	0.21
MI de un vaso no objetivo	0	28	1 (3.0 %)	33	1.0
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9 (32.1 %)	28	1 (3.0 %)	33	0.004
TVR determinada desde el punto de vista clínico†	10 (35.7 %)	28	1 (3.0 %)	33	0.0016
Cualquier revascularización‡	12 (42.9 %)	28	6 (18.2 %)	33	0.05
Eventos en 12 meses					
Cualquier trombosis del <i>stent</i>	0	27	1 (3.2 %)	31	1.0
Cualquier muerte	1 (3.6 %)	28	2 (6.3 %)	32	1.0
Cardíaca	0	27	2 (6.3 %)	32	0.5
No cardíaca	1 (3.6 %)	28	0	31	0.47
Cualquier MI	2 (7.4 %)	27	2 (6.3 %)	32	1.0
MI del vaso objetivo	2 (7.4 %)	27	1 (3.2 %)	31	0.6
MI de un vaso no objetivo	0	27	1 (3.1 %)	32	1.0
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9 (33.3 %)	27	1 (3.2 %)	31	0.004
TVR determinada desde el punto de vista clínico†	10 (37.0 %)	27	1 (3.2 %)	31	0.0016
Cualquier revascularización‡	12 (44.4 %)	27	7 (21.9 %)	32	0.094
Eventos en 24 meses					
Cualquier trombosis del <i>stent</i>	0	27	1 (3.2 %)	31	1.0
Cualquier muerte	1 (3.6 %)	28	3 (9.4 %)	32	0.6
Cardíaca	0	27	2 (6.3 %)	32	0.5
No cardíaca	1 (3.6 %)	28	1 (3.3 %)	30	1.0
Cualquier MI	3 (11.1 %)	27	2 (6.3 %)	32	0.7
MI del vaso objetivo	3 (11.1 %)	27	1 (3.2 %)	31	0.3
MI de un vaso no objetivo	0	27	1 (3.2 %)	31	1.0
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9 (33.3 %)	27	1 (3.3 %)	30	0.004
TVR determinada desde el punto de vista clínico†	10 (37.0 %)	27	2 (6.7 %)	30	0.008
Cualquier revascularización‡	12 (44.4 %)	27	7 (22.6 %)	31	0.097

Los valores son n (%).

* Cantidad de pacientes con datos disponibles/denominador para el cálculo. Por ejemplo, índices de los 12 meses en el grupo del globo sin recubrir, un paciente murió (muerte cardíaca) antes del seguimiento de los 6 meses; por lo que n = 27, excepto por cualquier tipo de muerte/muerte no cardíaca, en cuyo caso n = 28. Para los índices

de los 12 meses en el grupo del globo recubierto, un paciente al que no se le realizó el seguimiento de los 12 meses y otro paciente con muerte cardíaca, MI no del TV y cualquier tipo de revascularización, por lo que n = 32 para esos parámetros y n = 31 para los parámetros restantes. †TVR incluye TVR/revascularización de la lesión no objetivo y TLR. ‡Cualquier revascularización incluyó a los pacientes con TLR, TVR y revascularización del vaso no objetivo.

Tabla 6: Adjudicación de muerte, infarto de miocardio, revascularización coronaria y trombosis del stent en un máximo de 24 meses, población PP

Evento del criterio de valoración clínica	Globo sin recubrir, (n)*		Globo recubierto con paclitaxel, (n)*		Valor P
	N = 28 pacientes	N = 30 pacientes	N = 30 pacientes	N = 30 pacientes	
Eventos en 6 meses					
Cualquier trombosis del stent	0	28	0	30	-
Cualquier muerte	1 (3.6 %)	28	1 (3.3 %)	30	1.0
Cardíaca	0	28	1 (3.3 %)	30	1.0
No cardíaca	1 (3.6 %)	28	0	30	0.48
Cualquier MI	2 (7.1 %)	28	1 (3.3 %)	30	0.61
MI del vaso objetivo	2 (7.1 %)	28	0	30	0.23
MI de un vaso no objetivo	0	28	1 (3.3 %)	30	1.0
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9 (32.1 %)	28	0	30	0.0006
TVR determinada desde el punto de vista clínico†	10 (35.7 %)	28	0	30	0.0003
Cualquier revascularización‡	12 (42.9 %)	28	5 (16.7 %)	30	0.04
Eventos en 12 meses					
Cualquier trombosis del stent	0	27	1 (3.6 %)	28	1.0
Cualquier muerte	1 (3.6 %)	28	2 (6.9 %)	29	1.0
Cardíaca	0	27	2 (6.9 %)	29	0.5
No cardíaca	1 (3.6 %)	28	0	28	1.0
Cualquier MI	2 (7.4 %)	27	2 (6.9 %)	29	1.0
MI del vaso objetivo	2 (7.4 %)	27	1 (3.6 %)	28	0.6
MI de un vaso no objetivo	0	27	1 (3.5 %)	29	1.0
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9 (33.3 %)	27	0	28	0.0007
TVR determinada desde el punto de vista clínico†	10 (37.0 %)	27	0	28	0.0003
Cualquier revascularización‡	12 (44.4 %)	27	6 (20.7 %)	29	0.09
Eventos en 24 meses					
Cualquier trombosis del stent	0	27	1 (3.6 %)	28	1.0
Cualquier muerte	1 (3.6 %)	28	3 (10.3 %)	29	0.6
Cardíaca	0	27	2 (6.9 %)	29	0.5
No cardíaca	1 (3.6 %)	28	1 (3.7 %)	27	1.0
Cualquier MI	3 (11.1 %)	27	2 (6.9 %)	29	0.7
MI del vaso objetivo	3 (11.1 %)	27	1 (3.6 %)	28	0.4
MI de un vaso no objetivo	0	27	1 (3.6 %)	28	1.0
TLR determinada desde el punto de vista clínico	9 (33.3 %)	27	0	27	0.002
TVR determinada desde el punto de vista clínico†	10 (37.0 %)	27	1 (3.7 %)	27	0.005
Cualquier revascularización‡	12 (44.4 %)	27	6 (21.4 %)	28	0.09

Los valores son n (%).

* Cantidad de pacientes con datos disponibles/denominador para el cálculo. Por ejemplo, índices de los 12 meses en el grupo del globo sin recubrir, un paciente murió (muerte cardíaca) antes del seguimiento de los 6 meses; por lo que n = 27, excepto por cualquier tipo de muerte/muerte no cardíaca, en cuyo caso n = 28. Para los índices de los 12 meses en el grupo del globo recubierto, un paciente al que no se le realizó el seguimiento de los 12 meses y otro paciente con muerte cardíaca, MI no del TV y cualquier tipo de revascularización, por lo que n = 29 para esos parámetros y n = 28 para los parámetros restantes.

†TVR incluye TVR/revascularización de lesión no objetivo y TLR.

‡Cualquier revascularización incluyó a los pacientes con TLR, TVR y revascularización del vaso no objetivo.

MATERIALES REQUERIDOS PARA USARSE CON EL CATÉTER ANGIOSCUPT®X

ADVERTENCIA – Únicamente use objetos desechables. No los vuelva a esterilizar ni reutilice.

- Catéter guía femoral, braquial o radial (6F o más).
- Válvula hemostática.
- Medio de contraste diluido en una proporción de 1:1 con solución salina normal.
- Solución salina normal heparinizada estéril.
- Jeringas de 10 cc y 20 cc para el enjuague y la preparación del globo.
- Dispositivo de insuflación (insuflador).
- Alambre guía coronario de 0.014 pulg.
- Dispositivo de introducción del alambre guía.
- Dispositivo de torsión del alambre guía.
- Material de contraste radiográfico.
- Colector (para el control de presión y la inyección del contraste), tubo de presión de extensión.

IX. INSTRUCCIONES DE USO

Preparación y uso del catéter AngioSculpt®X

Antes de usar el catéter AngioSculpt®X, revise atentamente que no presente daños y esté completo. No utilice el catéter si presenta dobleces, pliegues, componentes faltantes u otro tipo de daño. No lo utilice si el empaque interno está abierto o dañado.

1. Adminístrele al paciente medicamentos previos con la terapia doble de inhibición de la función plaquetaria, anticoagulante y de vasodilatación coronaria adecuada de conformidad con el protocolo institucional para intervenciones coronarias percutáneas.
2. Realice una angiografía coronaria en la vista que muestre mejor la lesión objetivo antes de implantar el dispositivo.
3. Introduzca el alambre guía coronario de 0.014 pulg. de su elección más allá de la lesión objetivo.
4. Dilate previamente la lesión con un globo para PTCA estándar sin recubrir de un tamaño menor al vaso de referencia.
5. Si se deben utilizar varios catéteres AngioSculpt®X para completar el tratamiento, el tamaño de los catéteres AngioSculpt®X utilizados de manera secuencial debe ser mínimo y se deben colocar de tal forma que los globos se superpongan, según sea necesario, para cubrir la lesión y los márgenes del segmento de la dilatación previa. El catéter AngioSculpt®X debe extenderse aproximadamente 2 mm en sentido proximal y distal al segmento de la dilatación previa. Se debe tener cuidado de no extender todo el segmento de dilatación de manera innecesaria. En la Figura 2 se muestra un ejemplo.

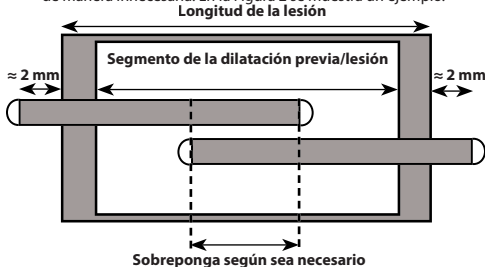


Figura 2. El tamaño de los globos debe permitir que se superpongan tanto como sea necesario para tratar la lesión adecuadamente

6. Con una técnica estéril, extraiga un catéter AngioSculpt®X del tamaño adecuado (1.0 veces o menos el diámetro del vaso de referencia [RVD, por su sigla en inglés] del empaque estéril y colóquelo en el campo estéril.

Precaución: El globo AngioSculpt®X se debe manipular con guantes estériles secos siempre que sea posible antes de usarlo. Se debe tener cuidado para reducir al mínimo el contacto innecesario con la parte recubierta del globo del catéter AngioSculpt®X durante la preparación e inserción.

7. Extraiga el estilete del lumen del alambre guía y el tubo de protección del globo.

8. Inspeccione el catéter para asegurarse de que todos los componentes estén intactos.
9. Enjuague el lumen del alambre guía con solución salina; trate de mantener el globo seco.
Precaución: No sumerja el catéter AngioSculpt®X en un baño de solución salina. Sustituya cualquier dispositivo si el globo entra en contacto con líquidos antes de usarlo.
10. Conecte la jeringa de 20 cc llenada con 2 a 3 cc de material de contraste radiográfico al puerto de insuflación del globo del catéter.
11. aspire/extraiga el aire del lumen del globo del catéter con la jeringa de 20 cc llenada con 2 a 3 cc de material de contraste radiográfico y déjelo reposar al vacío durante 30 segundos.
12. Libere lentamente el vacío de la jeringa de 20 cc y desconéctela del puerto de insuflación del globo.
13. Conecte el dispositivo de insuflación (insuflador) llenado con una mezcla 50:50 de material de contraste radiográfico y solución salina normal al puerto de insuflación del globo creando un menisco. Evite introducir burbujas de aire en el lumen del globo del catéter.
14. aspire con el dispositivo de insuflación; cierre el vacío.
NOTA: Se debe sacar todo el aire del globo y sustituir con el medio de contraste antes de introducirlo en el cuerpo (repita los pasos 11 a 14 si es necesario).
Precaución: Para asegurar la administración terapéutica, nunca insufle el catéter AngioSculpt®X antes de llegar a la lesión objetivo.
15. Introduzca el catéter AngioSculpt®X por el alambre guía coronario hasta la lesión objetivo.
NOTA: Al cargar de nuevo el catéter en el alambre guía, el catéter se debe fijar de manera que se asegure de que el alambre guía no entre en contacto con el globo. No introduzca ni retraiga el catéter AngioSculpt®X por la parte flexible del alambre guía. No avance ni retraiga el catéter a menos que el globo esté totalmente desinflado al vacío. Si se encuentra resistencia durante la manipulación, determine la causa de esta antes de continuar.
Precaución: Para asegurar la administración adecuada del fármaco, el catéter AngioSculpt®X se debe introducir hasta el lugar objetivo de manera eficaz e insuflar de inmediato. Mantenga el globo inflado durante un mínimo de 30 segundos.
16. Coloque el globo cerca de la lesión. Asegúrese de cubrirla por lo menos 2 mm de manera proximal y distal respecto a los márgenes del segmento de la lesión dilatada previamente e infle el globo según la presión adecuada (el empaque del producto incluye una tabla de cumplimiento de referencia).
17. Insufle el globo AngioSculpt®X según el siguiente protocolo recomendado:
 - 2 atmósferas.
 - Aumente la presión de insuflación en 2 atmósferas cada 10 a 15 segundos hasta que se alcance la insuflación total del dispositivo.
 - Se puede insuflar a una presión máxima que sea menor a la RBP, según el criterio del médico (tome en cuenta el diámetro de insuflación estimado del dispositivo a una presión determinada).
18. Realice una angiografía coronaria (en las mismas vistas del paso 2) de la lesión objetivo tras completar el tratamiento con el dispositivo.
19. Para extraer el catéter AngioSculpt®X, aplique presión negativa en el dispositivo de insuflación y confirme que el globo está totalmente desinflado. El catéter se debe retraer sujetando únicamente el eje del hipotubo.
NOTA: No gire el eje del catéter más de 180 grados cuando la punta esté muy restringida. No gire el conector tipo Luer del catéter más de cinco (5) veces durante el uso. La manipulación del catéter, lo que incluye la introducción y la retracción, debe realizarse sujetando el eje del catéter.
20. Inspeccione todos los componentes para asegurarse de que el catéter esté intacto. siga los procedimientos institucionales de residuos de riesgo biológico. Si el dispositivo falla u observa un defecto durante la inspección, enjuague el lumen del alambre guía y limpie la superficie externa del catéter con solución salina, almacene el catéter en una bolsa sellada para residuos de riesgo biológico y comuníquese con el representante autorizado de Spectranetics o del EC para obtener más instrucciones.
NOTA: Siempre que sea posible, el catéter AngioSculpt®X debe ser el tratamiento final del vaso.
21. Extraiga el alambre guía coronario y realice una angiografía coronaria (en las mismas vistas del paso 2) de la lesión objetivo tras completar todas las intervenciones.
22. Extraiga todos los catéteres y manipule el lugar de acceso arterial de acuerdo con el protocolo institucional.

X. GARANTÍA LIMITADA DEL FABRICANTE

El fabricante garantiza que el catéter con globo de incisión recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X está libre de defectos en material y mano de obra cuando se usa antes de la fecha de caducidad y cuando el empaque no está abierto y no tiene daños inmediatamente antes de su uso. La responsabilidad del fabricante, de conformidad con esta garantía, se limita al reemplazo o reembolso del precio de compra de cualquier catéter recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X defectuoso. El fabricante no será responsable de ningún daño incidental, especial o consecuente que resulte del uso del catéter recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X. Los daños al catéter recubierto con fármaco para PTCA AngioSculpt®X causados por el mal uso, alteración, almacenamiento o manejo inadecuados o por no seguir estas instrucciones de uso anularán esta garantía limitada. **LA PRESENTE GARANTÍA LIMITADA SUSTITUYE EXPRESAMENTE CUALQUIER OTRA GARANTÍA, EXPLÍCITA O IMPLÍCITA, INCLUIDA LA GARANTÍA IMPLÍCITA DE COMERCIABILIDAD O ADECUACIÓN PARA UN FIN DETERMINADO.** Ninguna persona ni entidad, incluidos los representantes autorizados o distribuidores del fabricante, tiene la autoridad de ampliar o extender esta garantía limitada, y no se le podrá exigir al fabricante ningún presunto intento de ello.

AngioSculpt®X Lægemeddel-belagt Perkatun transluminal koronar angioplastik (PTCA) Scoring Balloon-kateter Hurtig Udskiftning (RX) Leveringssystem

Danish / Dansk BRUGSANVISNINGER

LÆS OMHYGGE LIGT ALLE INSTRUKTIONER FØR BRUG. MANGLENDE OVERHOLDELSE AF ALLE ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER KAN RESULTERE I KOMPLIKATIONER.

BEMÆRK: Disse instruktioner gælder for alle ballondiameter og længder. **STERIL:** Steriliseret med ethylenoxidgas. **Ikke-pyrogen. Må ikke anvendes, hvis pakken er åben eller beskadiget.**

INDHOLD: Et (1) AngioSculpt®X Medikament-belagt PTCA Scoring Ballonkateter.

OPBEVARING: Opbevares på et tørt, mørkt og køligt sted.

I. ENHEDSBEKRIVELSE

1. PTCA Kateterbeskrivelse

AngioSculpt®X Medikament-belagt PTCA Scoring Ballonkateter er et standard PTCA-kateter med en scoring-ballon nær den distale spids. Den distale ende af kateteret har en konventionel nylon-blandingsballon og et nitinol scoring-element med tre spiral-afstivere til at sno omkring ballonen. Stiverne skaber fokale koncentrationer af dilaterende kraft, der minimerer ballonens skred og bistår i den lumenale udvidelse af forsnævrede arterier. Scoring-ballonen er belagt med en særlig formulering, der omfatter det antiproliferative lægemiddel, paclitaxel. Den lægemiddel-belagte scoring-ballon er designet til at ekspandere til en specificeret diameter og længde ved et nærmere angivet tryk. Konventionelle røntgenfaste markører hjælper med positionering af ballonen i stenosen.

Figur 1 viser den distale del af kateteret med scoring-ballonen. Den proksimale ende af ballonen er forbundet med en ballon-inflationskanal.

Produktet tilbydes på en hurtig udveksling (RX) leveringsplatform, og fås i ballondiameter på 2,0 - 3,5 mm i intervaller 0,5 mm og i scoring-ballonlængder på 10, 15 og 20 mm. Kateterets længde er cirka 137 cm og er kompatibel med 0,014 tommer guidewire og 6F ledekatetre. Kateteret leveres steril og er beregnet til en enkelt anvendelse.

Figur 1: Distal sektion af AngioSculpt®X Medikament-belagt PTCA Scoring Ballonkateter



2. Lægemeddel-belægning beskrivelse

Lægemeddel-belægningen er en ikke-polymer baseret formulering, bestående af paclitaxel som den aktive farmaceutiske bestanddel, og excipiensen nordihydroguaiaretsyre (NDGA). Belægningen dækker ballonnens arbejdsoverflade, en del af ballonkeglen, og scoring-element i AngioSculpt®X kateteret ved en gennemsnitlig overfladekoncentration på 3µg/mm². Den vigtigste funktionelle egenskab ved formuleringen er at muliggøre frigivelse af paclitaxel til vævet i karvæggen under oppustning.

II. INDIKATIONER

AngioSculpt®X Lægemeddel-belagte PTCA Scoring-ballonen er indiceret til behandling af hæmodynamisk signifikant koronararteriestenose, herunder in-stent restenose, med det formål at forbedre myocardial perfusion.

III. KONTRAINDIKATIONER

AngioSculpt®X kateteret bør ikke anvendes til følgende:

- Koronare arterie læsioner uegnede til behandling med perkutan revaskularisering.
- Koronare arteriespasmer ved fravær af en betydelig stenose.
- Patienter med kendt overfølsomhed over for paclitaxel vs paclitaxel-relaterede forbindelser.
- Patienter, som ikke kan modtage anbefalet antitrombotisk og/eller antikoagulationsbehandling.
- Kvinder, der ammer, er gravide eller har til hensigt at blive gravide, eller mænd, der ønsker at få børn.

IV. ADVARSLER

- For at reducere risikoen for skade på karret, vil den oppustede diameter af ballonen tilnærme karrets diameter umiddelbart proksimalt og distalt i forhold til stenosen.
 - PTCA hos patienter, som ikke er acceptable kandidater til koronar bypassoperations-kirurgi kræver nøje overvejelse, herunder eventuel hæmodynamisk støtte under PTCA, da behandling af denne patientgruppe indebærer særlig risiko.
 - Når kateteret bliver udsat for det vaskulære system, skal det samtidig manipuleres under højkvalitets fluoroskopisk observation. Skub eller træk ikke i kateteret medmindre ballonen er helt tømt for luft under vakuum. Hvis der mødes modstand under manipulation, fastslå årsagen til modstanden, før du fortsætter.
 - Overstig ikke det nominelle sprængningstryk (RBP) under ballon-inflation. RBP er baseret på resultaterne af in vitro-test. Mindst 99,9 % af ballonerne (med 95 % sikkerhed), vil ikke sprænges på eller under deres RBP. Der anbefales anvendelse af et trykovervågnings-system, der forhindrer overtryk.
 - PTCA bør kun udføres på hospitaler, hvor akut koronar bypassoperations-kirurgi hurtigt kan udføres i tilfælde af en potentiel kardiovaskulær skade eller livstruende komplikation.
 - Brug kun det anbefalede ballon-inflationsmedium. Brug aldrig luft eller et hvilket som helst andet gasformigt medie til at puste ballonen op.
 - Fortsæt forsigtigt, når du bruger AngioSculpt®X kateter i en nyindsat stent. AngioSculpt®X kateteret er ikke blevet testet for post-dilatation af stents eller læsioner distalt til frisk indsat stenter i kliniske studier.
 - Brug enheden inden udløbsdatoen angivet på pakken.
- ## V. FORHOLDSREGLER
- Nedsenk ikke AngioSculpt®X kateteret i et saltvandsopløsnings-bad. Kontakt med væsker før indsættelse kan kompromittere terapeutisk lægemiddellevering. For at sikre terapeutisk lægemiddellevering, udskift enhver enhed, hvor ballonen er kommet i kontakt med væsker før brug.

- AngioSculpt®X kateteret skal håndteres med tørre sterile handsker, når muligt, før brug. Der skal udvises forsigtighed for at minimere kontakt med den belagte ballondel af AngioSculpt®X kateteret under forberedelse og indsættelse.
- For at sikre terapeutisk lægemiddellevering:
 - Pust aldrig AngioSculpt®X kateteret op før mål-læsionen nås.
 - AngioSculpt®X kateteret bør fremføres til målområdet på en effektiv måde (dvs. ≤ 3 minutter) og straks oppustes.
- Vedligehold balloninflation i mindst 30 sekunder.
- Der bør udføres prædilatation af læsionen med en ubestrøget standard PTCA-ballon.
- For altid AngioSculpt®X kateteret frem og træk det tilbage under eventuelt negativt tryk. Når muligt bør AngioSculpt®X kateteret være den endelige behandling af karret.
- AngioSculpt®X kateteret er beregnet til behandling af en enkelt læsion i en enkelt patient; genbrug ikke AngioSculpt®X kateter til at dialere yderligere læsioner.
- For angioplastik, undersøgelse kateteret for at kontrollere funktionalitet, kateter-integritet og at sikre, at dens størrelse og længde er egnet til den specifikke læsion, for hvilken den skal anvendes.
- Kun læger uddannet i udførelsen af perkutan transluminal koronar angioplastik bør bruge AngioSculpt®X kateteret.
- Passende dobbelt antitrombotiske, antikoagulerende og koronar vasodilatatorer bør administreres før, under og efter behandling med AngioSculpt®X kateteret. Antitrombotisk terapi i mindre end 3 måneder efter behandling med AngioSculpt®X kateteret er ikke undersøgt, og patienter i den første-i-menneske-undersøgelse blev indgivet dobbelt trombocyt hæmmende behandling bestående af aspirin plus enten clopidogrel eller ticlopidin i mindst 3 måneder efter behandling med AngioSculpt®X kateteret.
- Drej ikke kateterskæftet over 180 grader, når spidsen er hæmmet.
- Drej ikke kateterlærnavnet over fem (5) omgange under brug.
- Du må ikke fremføre eller trække AngioSculpt®X kateteret over den bøjelige del af guidewiren.
- Kateter manipulation, herunder fremføring og tilbagetrækning, bør udføres ved at gribe kateterskæftet.
- Hvis der mærkes usædvanlig modstand, når kateteret blev manipuleret, eller hvis der er mistanke om, at guidewiren er blevet knækket, fjernes hele kateter-systemet forsigtigt (AngioSculpt®X kateter og styrbar guidewire) som en enhed.
- Hvis fluoroskopisk vejledning angiver, at AngioSculpt®X kateteret er avancerede ud over enden af guidewiren, trækkes kateteret tilbage og genindlæses viden før der fremføres igen.
- Det anbefales ikke at AngioSculpt®X kateter anvendes sammen med andre lægemiddel-belagte balloner eller lægemiddelgivende stents for at behandle den samme læsion i den samme procedure eller inden for 90 dage. Sikkerheden for kombinationer af forskellige lægemiddel-enhedsprodukter er ikke blevet vurderet.
- Genstiliser eller genbrug IKKE denne enhed, da disse handlinger kan kompromittere enhedens ydeevne eller øge risikoen for krydskontaminering som følge af uhensigtsmæssig oparbejdning.
- Genbrug af denne engangsenhed kan medføre alvorlige skade på patienten eller doser og producerens garanti ugyldig.

VI. LÆGEMIDDELINFORMATION

Virkningsmekanisme

AngioSculpt®X Lægemeddel-belagte PTCA Scoring ballon-kateterets belægning indeholder paclitaxel, et antiproliferativt farmaceutisk middel, som specifikt binder til og stabiliserer mikrotubuli. Ved at blokere mikrotubulusdepolymerisation påvirker paclitaxel inhibering af glatte muskelceller og fibroblastproliferation og migration samt sekretion af ekstracellulære matrix. Kombinationen af disse virkninger resulterer i inhibering af neointimal hyperplasi og forhindrer derfor restenose.

Farmakokinetik

Det maksimale paclitaxel plasmaveau nås efter 10 minutter i den porcine model var 4,6 ng / ml, hvilket tilgælder lavere end niveauet for myelosuppression på ≥85 ng/mL. Efter 24 timer var paclitaxel plasmaveauet faldet til mindre end 0,4 ng/mL. Excipiensen NDGA kunne ikke påvises i plasma (LOQ: 2 ng/mL). De observerede topniveauer og total serumeksponering af AngioSculpt®X kateteret er derfor tilnærmelsesvis 50 til 200 gange lavere end den, der rapporteres til farmaceutisk paclitaxel (3 h infusion, Taxol™ indlægseddell: T1/2 = 12.1 til 20.2 timer,

C_{max} = 2170 til 3650 ng/mL, og AUC = 7952 til 15007 ng^h/mL). Efter 10 minutter nåede paclitaxel vævsniveauer på mål-læsionen 7,1 % af den nominelle dosis lægemiddel eller 142 ng/mg. Mellem 1 og 28 dage stabiliserede vævsniveauer på 1,1 % af den nominelle dosis lægemiddel eller 15 ng/mg. Den gennemsnitlige koncentration af paclitaxel i koronararterier var ca. 10 µM, som er inden for området fra paclitaxelkoncentrationer (0,1 til 10 µM/L) kendt for at hæmme proliferationen af humane arterielle glatmuskulceller (Axel et al., 1997). Exciptiens NDGA kunne ikke påvises i arterievæggen.

Lægemiddelinteraktioner

Ingen peer-reviewed interaktionsundersøgelser har vurderet AngioSculpt[®]X kateterer. Derfor bør instruktionerne for brug af alle samtidige lægemiddelbehandlinger konsulteres for interaktioner med paclitaxel. Ved brug af AngioSculpt[®]X kateter på en patient, der tager et lægemiddel med kendte paclitaxel interaktioner, eller når der indledes en medicinsk behandling hos en patient, der for nylig har gennemgået behandling med AngioSculpt[®]X kateter, bør potentialet for både lokale og systemiske lægemiddelinteraktioner overvejes. Paclitaxel metaboliseres af cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 og CYP3A4, og er et substrat af P-glycoprotein. Midler, der konkurrerer med eller hæmmer disse isoenzymer kan føre til øgede niveauer af paclitaxel. Der bør udvises forsigtighed ved paclitaxel-administration med kendte substrater eller inhibitorer af cytochrom P450-isoenzym CYP2C8 og CYP3A4, især når der ikke eksisterer pålidelige kliniske data, der beskriver virkningerne af lægemiddelinteraktioner.

Kræftfremkaldende, genotoksicitet og reproduktiv toksikologi

Ingen langsigtede dyreforsøg er blevet offentliggjort, hvor karcinogenicitet af paclitaxel blev vurderet. Tilsvarende er der ikke tilstrækkelige og velkontrollerede undersøgelser af virkningen af paclitaxel hos gravide kvinder eller hos mænd, der agter at få børn. Paclitaxel virkningsmekanisme involverer interferering med celleproliferation gennem mikrotubulus stabilisering, hvilket kan resultere i tab af kromosomer ved celledeling. Selvom paclitaxel ikke var mutagen i Ames-testen eller i CHO/HGPRT og salmonella-analyser, har denne indirekte aktion vist sig at forårsage DNA-fragmentering i in vitro og in vivo mikronukleus genotoksicitetsbestemmelser. Paclitaxel er også blevet rapporteret at forårsage kromosomaberrationer i primære humane lymfocytter.

Den behandelende læge bør afveje de potentielle medicinske fordele ved AngioSculpt[®]X kateteret mod disse potentielle genotoksiske og reproduktive risici.

VII. BIVIRKNINGER

Mulige bivirkninger indbefatter, men er ikke begrænset til, følgende:

<ul style="list-style-type: none"> • Død • Hjerteranfald (akut myokardieinfarkt) • Total okklusion af den behandlede koronararterie • Koronararterie-dissektion, perforering, brud eller skade • Perikardial tamponade • Ingen/langsom reflow i behandlede kar • Akut koronar bypass (CABG) • Akut perkutan koronar intervention • CVA/slagtilfælde • Pseudoaneurisme • Restenose i den dilaterede kar • Ustabil angina • Tromboemboli eller tilbageholdte enhedskomponenter 	<ul style="list-style-type: none"> • Uregelmæssig hjerterytme (arytmier, herunder livstruende ventrikulære arytmier) • Svært lav (hypotension) /højt (hypertensive) blodtryk • Koronare spasmer • Blodning eller hæmatom • Behov for blodtransfusion • Kirurgisk reparation af vaskulært adgangssted • Etablering af en vej for blodgennemstrømning mellem arterien og venen i lysken (arteriovenøse fistula) • Lægemiddelreaktioner, allergiske reaktioner over for røntgenfarvestof (kontrastmedium) • Infektion • Allergisk reaktion på lægemiddel-belægning
---	---

Der kan være andre potentielle bivirkninger, der er uforudset på dette tidspunkt.

VIII. RESUMÉ AF KLINISK STUDIE

Multicenter First-In-Human klinisk studie

STUDIE-UDFORMNING

PATENT-C var en første-i-menneske, multicenter, kontrolleret, randomiseret, enkelt-blindet, fremadrettet klinisk undersøgelse der sammenholdte den hidtil ukendte paclitaxel-belagt AngioSculpt balloner med ellers identiske kommercielt tilgængelige nøgne AngioSculpt balloner hos patienter med signifikant ($\geq 70\%$) koronararterie noget metal i-stent restenose. Undersøgelsen vurderede effekten, sikkerheden og akut tolerance over for paclitaxel-belagt AngioSculpt balloner i hæmning af nøgen metal-stent (BMS) restenose.

I alt 61 patienter blev indskrevet på fem kliniske centre: 4 steder i Tyskland og 1 sted i Brasilien. Treogtredive patienter blev randomiseret til paclitaxel-belagt balloner og 28 patienter blev randomiseret til den nøgne kontrolgruppe. Protokol-påkrævet opfølgning inkluderede kvantitativ koronar angiografi (QCA) udført 6 måneder efter indeks-procedure og klinisk opfølgning efter 30 dage og 6, 12 og 24 måneder efter indeks-proceduren.

Et blindt, uafhængigt core lab udførte QCA-analyse af alle filmene for den interventionelle procedure, alle 6 måneders opfølgnings-angiografier, mållæsion revaskularisering op til 6 måneders opfølgning og andre uplanlagte angiografi eller reinterventions op til 6 måneder. Derudover censurerede et blindt, uafhængigt klinisk hændelsesudvalg (CEC) alle dødsfald; myokardieinfarkt; mållæsion og målrettet kar-revaskularisering; og enhedsfejl.

Det primære effektmål var at demonstrere reduceret i-segment sen lumen-tab (LLL) i den belagte-ballon-gruppe, sammenlignet med den nøgne gruppe på 6 måneder pr QCA-analyse. De sekundære endepunkter omfattede proceduremæssige succes, alvorlige kardielle hændelser (MACE) gennem 6 måneder, og de enkelte kliniske slutpunkter af død, stent-trombose, myokardieinfarkt og koronar revaskularisering gennem 6 måneder. Derudover blev patienterne fulgt for de samme individuelle kliniske endepunkter af død, stent-trombose, myokardieinfarkt og koronar revaskularisering gennem 12 måneder med henblik på at vurdere den langsigtede sikkerhed.

Resultaterne blev analyseret på en intent-to-treat (ITT) og pr-protokol (PP) basis. ITT-populationen var sammensat af patient-gruppering efter randomiserings-tildeling uanset faktisk behandling modtaget. PP-populationen var sammensat af patient-gruppering i henhold til den faktiske behandling modtaget. Alle 28 patienter (og 30 læsioner) randomiseret til den nøgne gruppe blev med held behandlet med den nøgen AngioSculpt-enhed, og var berettiget til optagelse i ITT og PP-analyse. Da 3 patienter i den belagte gruppe ikke modtog behandling med en belagt AngioSculpt, blev 3 af de 33 patienter og læsioner i den coatede ITT-population udelukket fra PP-populationen, hvilket giver 30 patienter/læsioner i PP-populationen.

PRIMÆRE EFFEKTMÅL

Sent Lumen-tab på 6 måneder

PATENT-C forsøget opfyldte det primære slutpunkt i studiet af i-segment LLL (beregnet som forskellen mellem den angiografisk i-segment minimum lumen-diameter [MLD] post-procedure og ved 6 måneders opfølgning) evalueret af QCA. LLL efter 6 måneder i den nøgne ballon var $0,48 \pm 0,51$ for både ITT og PP-analyse sammenlignet med $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$), og $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) i de overtrukne ITT og PP-grupper (Tabel 1).

Tabel 1: LLL ved 6 måneders opfølgning af QCA (ITT og PP Population)

	Population	Læsioner til rådighed til analyse	Nøgen ballon	Paclitaxel-belagt ballon	p-værdi
In-segment LLL, mm	ITT	27 nøgen/ 27 belagt	0,48± 0,51*	0,17± 0,40*	0,01
In-segment LLL, mm	PP	27 nøgen/ 24 belagt	0,48± 0,51*	0,12± 0,26*	0,009

* Værdier er gennemsnit±SD

SEKUNDÆRE SLUTPUNKTER OG LØBENDE SIKKERHEDSOVERVÅGNING Proceduremæssig succes

I overensstemmelse med protokollen, der definerede proceduremæssig succes som stenose < 50 % diameter (af Core Lab-analyse) og fravær af i-hospital MACE, de tre patienter, hvor en AngioSculpt kunne ikke krydses/avanceret til læsionen blev anset som enhedsfejl, men ikke proceduremæssige fejl. Men da protokollen erklærede, at den

proceduremæssige succesrate er beregnet som antallet af patienter, der opnåede proceduremæssige succes, divideret med det samlede antal patienter behandlet med lægemiddel-belagt AngioSculpt-enhed, blev de 3 patienter, som ikke blev behandlet med en AngioSculpt-enhed fjernet fra beregningen af proceduremæssige succesrate. Succesrate var derfor 100 % i den lægemiddel-belagt gruppe og 92,6 % i den nøgne ballon-gruppe. Kilden til svigt i den nøgne gruppe omfattede én patient, som oplevede en i-hospital MACE og en anden patient med > 50 % endelig stenose residual-diameter af QCA. Succesraterne er vist i tabel 2.

Tabel 2: Proceduremæssig succesrate

Proceduremæssig succesrate	Nøgen ballon	Paclitaxel-belagt ballon	p-værdi
Succesrate, succes/samlede patienter behandlet med AngioSculpt-enhed (%)	25/27† (92.6%)*	30/30 (100%)*	0.2

Værdier er en (%), * Angiogram utilgængelig for én patient i den nøgne gruppe, så kan ikke være sikker på proceduremæssig succes; derfor N = 27 patienter.

MACE op til 6 måneder

Censureret MACE blev defineret som hjertedød, målkar MI, eller klinisk drevet mælløsion revaskularisering (TLR) gennem 6 måneder. MACE blev beregnet ved at tælle én hændelsestype pr. patient: når en patient mødte et slutpunkt, blev efterfølgende begivenheder af samme sluttunkt ikke regnet for den pågældende patient. Indenfor 6 måneder efter, at indeks-proceduren var den kumulative MACE sats 32,1 % i den nøgne gruppe og 6,1 % i den coatede gruppe. Rate for målkarret MI (TV-MI) var 7,1 % i den nøgne gruppe og nul i den belagte gruppe. Raten for klinisk drevet TLR var 32,1 % i den nøgne gruppe sammenlignet med 3 % i den belagte gruppe. Ingen patienter døde af hjerteårsager i den nøgne gruppe og 1 patient (3 %) i den belagte gruppe oplevede hjertedød. Hjertedød i belagte patient blev bestemt til at være sekundær til ikke-målkar MI som følge af ikke-TRV udført dagen før døden. Tabel 3 og Tabel 4 opsummerer MACE op til 6 måneder efter proceduren i ITT og PP-populationer.

Tabel 3: Sekundær endepunkt af MACE ved 6 måneders opfølgning, ITT-Population

Sekundær Slutpunkt Forekomst	Nøgen ballon, N = 28 patienter	Paclitaxel-belagt ballon, N = 33 patienter	p-værdi
Enhver MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Hjertedød	0	1 (3.0%)	1.0
Målkar MI	2* (7.1%)	0	0.21
Klinisk drevet TLR	9* (32.1%)	1 (3.0%)	0.004

Værdier er n (%), * En patient i den nøgne gruppe oplevede to TV-myokardieinfarkter og en TLR, men regnes som at have nået endepunkter en gang pr sædvanlig konvention.

Tabel 4: Sekundær endepunkt af MACE ved 6 måneders opfølgning, PP-Population

Sekundær Slutpunkt Forekomst	Nøgen ballon, N = 28 patienter	Paclitaxel-belagt ballon, N = 30 patienter	p-værdi
Enhver MACE	9 (32.1%)	1 (3.3%)	0.005
Hjertedød	0	1 (3.3%)	1.0
Målkar MI	2* (7.1%)	0	0.23
Klinisk drevet TLR	9* (32.1%)	0	0.0006

Værdier er n (%), * En patient i den nøgne gruppe oplevede to TV-mmis og en TLR, men regnes som at have nået endepunkter en gang pr sædvanlig konvention.

Individuele kliniske endepunkter op til 6 måneder

Alle patienter blev fulgt i de individuelle kliniske endepunkter af stenttrombose (forekomst og timing), død (hjertestop/ikke-kardiale), MI (målkar eller enhver infarkt), og gentaget revaskularisering (klinisk drevet TLR, klinisk drevet TVR, en hvilket som helst revaskularisering) gennem 6 måneder. Individuelle kliniske endepunkter blev beregnet ved at tælle en begivenhed af hver type pr patient; engang. Der var ingen tilfælde af stenttrombose i nogen af grupperne. Ud over hjertedøden bemærket i det foregående afsnit (MACE gennem 6 måneder), oplevede en patient i den nøgne gruppe ikke-hjertedød (ITT og PP-analyse). Raterne for MI var ens i begge grupper. Raten for klinisk

drevet TVR var 35,7 % i den nøgne gruppe, herunder 9 patienter (32,1 %), der også mødte endepunktet af klinisk drevet TLR (ITT og PP). I den nøgne gruppe, oplevede én patient klinisk drevet TLR (og derfor også TVR) i ITT-analysen. Da denne patient ikke blev medtaget i PP-populationen af grunden at ikke modtage en lægemiddel-belagt AngioSculpt, oplevede ingen patienter i den belagte gruppe PP-population klinisk drevet TLR eller TLR. De individuelle kliniske endepunkt-rater gennem 6 måneder er vist i tabel 5 og 6, som opsummerer begivenheder op til 12 måneder.

Enhver Død, Enhver myokardieinfarkt, Koronar revaskularisering og stenttrombose op til 24 måneder

Selvom det ikke er en del af den formelle sekundære endepunkts-analyse blev alle patienter også fulgt for død, MI, koronar revaskularisering og stenttrombose gennem 24 måneder, som en del af den løbende sikkerhedsovervågning. Mellem 6 og 12 måneders opfølgning døde en patient i belagt-gruppen, sekundært til TV-MI og muligt meget sen stenttrombose (ST). Hjertedød i denne patient blev klassificeret som ikke relateret til studie-enheden eller procedure pr undersøgers vurdering, og dette blev bekræftet af CEC. CEC fastlagde yderligere af eventuelt meget sent ST og TV-MI som en konservativ foranstaltning på det grundlag, at der ikke var tilstrækkelig kilde-dokumentation til at udelukke disse begivenheder. Da den mulige stenttrombose forekom > 1 år efter indeks-proceduren (1 år og 3 dage efter), blev det klassificeret som meget sent pr ARC-konsensusdokument; men da det var inden for 1 års opfølgningsvindue på 12±2 måneder, blev det inkluderet i beregningen af 12-måneders hændelser. Tabel 5 (ITT) og 6 (PP) opsummerer hændelser op til 24 måneders opfølgning.

Tabel 5: Enhver Død, Enhver myokardieinfarkt, Koronar revaskularisering og stenttrombose op til 24 måneder, ITT-population

Klinisk Endepunkt Hændelse	Nøgen ballon N = 28 patienter	(n)*	Paclitaxel-belagt ballon N = 33 patienter	(n)*	p-værdi
Hændelser gennem 6 måneder					
Enhver stenttrombose	0	28	0	33	-
Enhver død	1 (3.6%)	28	1 (3.0%)	33	1.0
Hjerte	0	28	1 (3.0%)	33	1.0
Ikke-hjerte	1 (3.6%)	28	0	33	0.46
Enhver MI	2 (7.1%)	28	1 (3.0%)	33	0.6
Målkar MI	2 (7.1%)	28	0	33	0.21
Ikke-målkar MI	0	28	1 (3.0%)	33	1.0
Klinisk drevet TLR	9 (32.1%)	28	1 (3.0%)	33	0.004
Klinisk drevet TVR†	10 (35.7%)	28	1 (3.0%)	33	0.0016
Enhver revaskularisering‡	12 (42.9%)	28	6 (18.2%)	33	0.05
Hændelser gennem 12 måneder					
Enhver stenttrombose	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Enhver død	1 (3.6%)	28	2 (6.3%)	32	1.0
Hjerte	0	27	2 (6.3%)	32	0.5
Ikke-hjerte	1 (3.6%)	28	0	31	0.47
Enhver MI	2 (7.4%)	27	2 (6.3%)	32	1.0
Målkar MI	2 (7.4%)	27	1 (3.2%)	31	0.6
Ikke-målkar MI	0	27	1 (3.1%)	32	1.0
Klinisk drevet TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.2%)	31	0.004
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.2%)	31	0.0016
Enhver revaskularisering‡	12 (44.4%)	27	7 (21.9%)	32	0.094
Hændelser gennem 24 måneder					
Enhver stenttrombose	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Enhver død	1 (3.6%)	28	3 (9.4%)	32	0.6
Hjerte	0	27	2 (6.3%)	32	0.5
Ikke-hjerte	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
Enhver MI	3 (11.1%)	27	2 (6.3%)	32	0.7
Målkar MI	3 (11.1%)	27	1 (3.2%)	31	0.3
Ikke-målkar MI	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Klinisk drevet TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.3%)	30	0.004
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0%)	27	2 (6.7%)	30	0.008
Enhver revaskularisering‡	12 (44.4%)	27	7 (22.6%)	31	0.097

Værdier er n(%)

* Antal patienter med tilgængelige data / i nævneren for beregningen. For eksempel 12 måneders rater i den nøgne gruppe, én patient døde (hjerte) for til 6 måneders-opfølgning, derfor n = 27 undtagen

enhver/ikke-hjertedød, som er n = 28. For de 12 måneders rater i den belagte gruppe, én patient uden 12 måneder opfølgning og en anden patient med hjertedød, ikke-TV-MI, og enhver revaskularisering; derfor, n = 32 for disse parametre og n = 31 for de resterende parametre. †TVR inkluderer TVR/ikke-TLR og TLR

‡Enhver revaskularisering omfattede patienter med TLR, TVR, og ikke-TV-R
Tablet 6: Enhver Død, Enhver myokardieinfarkt, Koronar revaskularisering og stentrombose op til 24 måneder, PP-population

Klinisk Endepunkt Hændelse	Nøgen ballon, N = 28 patienter	(n)*	Paclitaxel-belagt ballon, N = 30 patienter	(n)*	p-værdi
Hændelser gennem 6 måneder					
Enhver stentrombose	0	28	0	30	-
Enhver død	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
Hjerte	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Ikke-hjerte	1 (3.6%)	28	0	30	0.48
Enhver MI	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30	0.61
Målkår MI	2 (7.1%)	28	0	30	0.23
Ikke-målkår MI	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Klinisk drevet TLR	9 (32.1%)	28	0	30	0.0006
Klinisk drevet TVR†	10 (35.7%)	28	0	30	0.0003
Enhver revaskularisering‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30	0.04
Hændelser gennem 12 måneder					
Enhver stentrombose	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Enhver død	1 (3.6%)	28	2 (6.9%)	29	1.0
Hjerte	0	27	2 (6.9%)	29	0.5
Ikke-hjerte	1 (3.6%)	28	0	28	1.0
Enhver MI	2 (7.4%)	27	2 (6.9%)	29	1.0
Målkår MI	2 (7.4%)	27	1 (3.6%)	28	0.6
Ikke-målkår MI	0	27	1 (3.5%)	29	1.0
Klinisk drevet TLR	9 (33.3%)	27	0	28	0.0007
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0%)	27	0	28	0.0003
Enhver revaskularisering‡	12 (44.4%)	27	6 (20.7%)	29	0.09
Hændelser gennem 24 måneder					
Enhver stentrombose	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Enhver død	1 (3.6%)	28	3 (10.3%)	29	0.6
Hjerte	0	27	2 (6.9%)	29	0.5
Ikke-hjerte	1 (3.6%)	28	1 (3.7%)	27	1.0
Enhver MI	3 (11.1%)	27	2 (6.9%)	29	0.7
Målkår MI	3 (11.1%)	27	1 (3.6%)	28	0.4
Ikke-målkår MI	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Klinisk drevet TLR	9 (33.3%)	27	0	27	0.002
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.7%)	27	0.005
Enhver revaskularisering‡	12 (44.4%)	27	6 (21.4%)	28	0.09

Værdier er n(%)

* Antal patienter med tilgængelige data / i nævneren for beregningen. For eksempel 12 måneders rater i den nøgne gruppe, én patient døde (hjerte) før 6 måneders-opfølgning, derfor n = 27 undtagen enhver/ikke-hjertedød, som er n = 28. For de 12 måneders rater i den belagte gruppe, én patient uden 12 måneder opfølgning og en anden patient med hjertedød, ikke-TV-MI, og enhver revaskularisering; derfor, n = 29 for disse parametre og n = 28 for de resterende parametre. †TVR inkluderer TVR/ikke-TLR og TLR

‡Enhver revaskularisering omfattede patienter med TLR, TVR, og ikke-TV-R
NØDVENDIGE MATERIALER TIL BRUG MED ANGIOSCUPT®X KATETER

ADVARSEL – Brug kun gentagne til engangsbrug. Må ikke gensteriliseres eller genbruges.

- Femoral, brachial eller radial ledekateter (≥ 6F)
- Hæmostatiske ventiler
- Kontrastmiddel fortyndet 1:1 med normalt saltvand
- Sterilt hepariniseret normalt saltvand
- 10cc og 20cc sprøjter til skylning og ballon prep
- Inflationsenhed (indeflator)
- 0.014" Koronar guidewire
- Guidewire indføringsinstrument
- Guidewire momentenhed
- Radiografisk kontrast

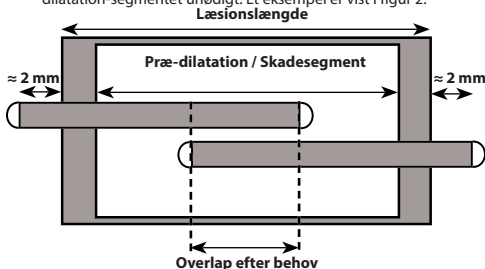
- Manifold (til trykovervågning og kontrast-injektion), udvidelse trykslange

IX. BRUGSANVISNING

Forberedelse og anvendelse af AngioSculpt®X kateter

For brug af AngioSculpt®X kateter, undersøges omhyggeligt for skader og kateter-integritet. Må ikke anvendes, hvis kateteret har bøjninger, knæk, manglende komponenter eller andre skader. Må ikke anvendes, hvis indre indpakning er åben eller beskadiget.

1. Præmediceret patient med passende dobbelt trombocyt hæmmende behandling, antikoagulation, og koronar vasodilator terapi i overensstemmelse med den institutionelle protokol for perkutan koronar intervention.
2. Udfør koronar angiografi i visningen, der bedst viser mål-læsion, for indsættelsen af enhed.
3. Anbring 0.014" koronar ledetråd efter eget valg ud over mål-læsion.
4. Pre-dilater læsionen med en ubelagt standard PTCA-ballon størrelse mindre end reference kar.
5. Hvis flere AngioSculpt®X katetre er krævet for at fuldføre behandlingen, bør sekventielt anvendte AngioSculpt®X kateter være minimalt dimensioneret og placeret således, at balloner overlapper efter behov for at dække læsionen og marginer for predilatation-segmentet. AngioSculpt®X kateteret bør forlænges ca. 2 mm proksimalt og distalt i forhold til præ-dilatation-segmentet. Der bør udvises forsigtighed for ikke at forlænge hele dilatation-segmentet unødigt. Et eksempel er vist i figur 2.



Figur 2. Balloner er dimensioneret til kun at overlape så meget som nødvendigt for at behandle læsionen passende

6. Ved hjælp af steril teknik, fjernes en passende størrelse (≤ 1,0 x reference kar diameter (RVD)) AngioSculpt®X kateter fra den sterile emballage og placer i det sterile område.
Forsigtig: AngioSculpt®X kateteret bør håndteres med tørre sterile handsker, når muligt, før brug. Der skal udvises forsigtighed for at minimere kontakt med den belagte ballondel af AngioSculpt®X kateteret under forberedelse og indsættelse.
7. Fjern pennen fra guidewirelumenet og det beskyttende rør fra ballonen.
8. Undersøg kateteret for at sikre, at alle komponenter er intakte.
9. Skyl guidewirelumenet med saltvand og sørg for, at holde ballonen tør.
Forsigtig: Nedsænk ikke AngioSculpt®X kateteret i et saltvandsopløsnings-bad. Udskift enhver enhed, hvis ballon er kommet i kontakt med væsker for brug.
10. Sæt 20 ml sprøjte fyldt med 2-3 cc radiografisk kontrast til kateterets ballon-inflationsport.
11. Aspirer/fjern luft fra kateter-ballonlumenet ved hjælp af 20 ml sprøjte fyldt med 2-3 cc radiografisk kontrast og efterlad den med vakuum i 30 sekunder.
12. Frigiv forsigtigt vakuum fra 20 cc sprøjten og fjern den fra ballon-inflationsporten.
13. Påsæt inflationenhed (indeflator), fyldt med 50:50 blanding af radiografisk kontrast og normalt saltvand, til ballon-inflationsport ved at skabe en menisk. Undgå at indføre luftbobler ind i kateterets ballonlumen.

14. Aspirer ved hjælp af infaltionsenheden, læse i vakuum.
BEMÆRK: Al luft skal fjernes fra ballonen og fortrænges med kontrastmedium før indsættelse i kroppen (gust trin 11-14 om nødvendigt).
Forsigtigt: For at sikre terapeutisk levering, gængst aldrig AngioSculpt®X kateteret op før mål-læsionen nås.
15. Fremfør AngioSculpt®X kateter over koronar guidewire til mål-læsionen.
BEMÆRK: Ved tilbageladning af kateteret på guidewiren, bør kateteret støttes, for at sikre, at guidewiren ikke kommer i kontakt med ballonen. Du må ikke fremføre eller trække AngioSculpt®X kateteret over den bøjelige del af guidewiren. Skub eller træk ikke i kateteret medmindre ballonen er helt tomt for luft under vakuum. Hvis der mødes modstand under manipulation, fastslå årsagen til modstanden, før du fortsætter.
Forsigtigt: For at sikre passende lægemiddelfrigivelse bør AngioSculpt®X kateteret føres frem til målområdet på en effektiv måde og straks oppustes. Vedligehold balloninflation i mindst 30 sekunder.
16. Placer ballonen i forhold til læsionen, hvilket sikrer dækning mindst 2 mm proksimalt og distalt ud over margin til predilatation læsion-segmentet, og inflater ballonen til det passende tryk (henvisning Overensstemmelsesfiguren inkluderet i emballagen).
17. Oppust AngioSculpt®X ballonen pr følgende anbefalede protokol:
- 2 atmosfærer
 - Øg oppumpningstrykket med 2 atmosfærer hver 10-15 sekunder, indtil fuld enhedsinflation opnås
 - Kan oppustes til et maksimalt tryk, der er < RBP på lægens skøn (i betragtning den anslåede oppustede diameter af enheden ved et givet tryk)
18. Udfør koronar angiografi (med de samme visning(er) som trin 2) af mål-læsion efter afsluttet enhedsbehandling.
19. For at fjerne AngioSculpt®X kateteret, anvend undertryk på infaltionsenheden, og bekræft at ballonen er helt tomt for luft. Kateteret bør trækkes tilbage ved at gribe injektionslangens skaft.
BEMÆRK: Drej ikke kateterskaftet over 180 grader, når spidsen er hæmmet. Drej ikke kateterluernavet over fem (5) omgange under brug. Kateter manipulation, herunder fremføring og tilbagestrækning, bør udføres ved at gribe kateterskaftet.
20. Undersøg alle komponenter for at sikre, at kateteret er intakt. Følg institutionelle procedurer for bortskaffelse af biologiske farer. Hvis enheden får fejlfunktion, eller eventuelle fejl er noteret ved inspektion, skyl guidewireummet og rengør ydersiden af kateteret med saltvand, opbevar kateteret i en forsejlet taske til biologiske farer, og kontakt Spectranetics eller den EU-Autoriserede repræsentant for yderligere instruktioner.
BEMÆRK: Når det er muligt, bør AngioSculpt®X kateteret være den endelige behandling af karret.
21. Den koronar guidewire og udfør koronar angiografi (med de samme visning(er) som trin 2) af mål-læsion efter afslutning af alle interventioner.
22. Fjern alle katetre og administrer den arterielle adgang efter institutionel protokol.

X. PRODUCENTENS BEGRÆNSEDE GARANTI

Producenten garanterer, at AngioSculpt®X Lægemedel-belagte PTCA Scoring ballonkateter er fri for defekter i materiale og udførelse, når de anvendes inden den angivne "sidste anvendelsesdato", og når pakken er uåbnet og ubeskadiget umiddelbart for brug. Producentens ansvar under denne garanti er begrænset til udsifting eller tilbagebetaling af købesummen for en hvilket som helst defekt AngioSculpt®X Lægemedel-Coated PTCA. Producent vil ikke være ansvarlig for eventuelle hændelige, særlige eller følge-skader som følge af brug af AngioSculpt®X Lægemedel-belagte PTCA. Skader på AngioSculpt®X Lægemedel-belagte PTCA forårsaget af misbrug, ændring, forkert opbevaring eller håndtering, eller enhver anden manglende overholdelse af denne brugsanvisning vil ugyldiggøre denne begrænsede garanti. **DENNE BEGRÆNSENDE GARANTI UDTRYKKELIGT I STEDET FOR ALLE ANDRE GARANTIER, DIREKTE ELLER INDIREKTE, HERUNDER UNDERFORSTÅET GARANTI FOR SALGBARHED ELLER EGNETHED TIL ET BESTEMT FORMÅL.** Ingen person eller juridiske

enhed, herunder enhver Producentens repræsentant eller forhandler, har myndighed til at forlænge eller udvide denne begrænsede garanti og enhver påstået forsøg på at gøre det, vil ikke være gældende over Producenten.

AngioSculpt®X lækemedelsbelagd skårnde ballongkateter for perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) Snabbutbytesinföringssystem (RX)

Swedish / Svenska BRUKSANVISNING

LÄS ALLA INSTRUKTIONER NOGA FÖRE ANVÄNDNING. UNDERLÄTSE ATT FÖLJA ALLA VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER KAN LEDA TILL KOMPLIKATIONER.

OBS: Dessa instruktioner gäller för alla ballongdiametrar och -längder.

STERIL: Steriliserat med etylenoxidgas. **Pyrogenfri. Får ej användas om förpackningen är skadad.**

INNEHÅLL: En (1) AngioSculpt®X läkemedelsbelagd skårnde ballongkateter för PTCA.

FÖRVARING: Förvara torrt, mörkt och svalt.

I. PRODUKTBESKRIVNING

1. Beskrivning av PTCA-kateter

AngioSculpt®X läkemedelsbelagd skårnde ballongkateter för PTCA är en PTCA-standardkateter med en skårnde ballong nära den distala spetsen. Kateters distala ände har en konventionell ballong av nylonblandning och ett skårnde nitinolområde med tre spiralstag som ligger runt ballongen. Stagen skapa lokala koncentrationer av utvidgningskraft som minimerar att ballongen glider och hjälper den luminala utvidgningen av stenoserade artärer. Den skårnde ballongen är belagd med en särskild formel med det antiproliferativa läkemedlet paklitaxel. Den läkemedelsbelagda skårnde ballongen är utformad för att utvidgas till en specificerad diameter och längd vid ett specificerat tryck. Normala radiopaka markörer hjälper till att positionera ballongen i stenosen.

Bild 1 visar den distala sektionen av katetern med den skårnde ballongen. Ballongens proximala ände är ansluten till ballonginflatjonskanalen. Produkten erbjuds med en snabbutbytesinföringsplattform (RX) och finns tillgänglig med ballongdiametrar på 2,0 - 3,5 mm i steg om 0,5 mm samt med skårnde ballonglängder på 10, 15 och 20 mm. Kateterlängden är cirka 137 cm och den är kompatibel med 0,014 tumms styrtråd och 6F ledarkatetrar. Katetern är steril och avsedd för engångsbruk.

Figur 1: Distal sektion av en AngioSculpt®X läkemedelsbelagd skårnde ballongkateter för PTCA



2. Beskrivning av läkemedelsbeläggning

Läkemedelsbeläggningen är en icke-polymerbaserad formel med paklitaxel som den aktiva farmaceutiska substansen och hjälpämnet nordihydroguajaretsyra (NDGA). Beläggningen täcker ballongens arbetsyta, delar av ballongkonerna och AngioSculpt®X-kateters skårningsselement med en genomsnittlig ytkoncentration på 3 µg/mm². Formelns huvudsakliga funktion är att möjliggöra frigöringen av paklitaxel i kärlväggens vävnad vid upplåsning.

II. INDIKATIONER

AngioSculpt®X läkemedelsbelagd skårnde ballongkateter för PTCA är indikerad för behandling av hemodynamiskt betydande koronar artärstenos, inklusive återförträngning i stens, i syfte att förbättra blodflödet i hjärtvävnaden.

III. KONTRAIKATIONER

AngioSculpt®X-katetern bör inte användas för följande:

- Kranskärlsskador olämpliga för behandling med perkutan revaskularisering.
- Kranskärlsspasmer i avsaknaden av betydande stenosis.
- Patienter med känd överkänslighet mot paklitaxel eller förening relaterade till paklitaxel.
- Patienter som inte kan ges rekommenderad antitrombotisk behandling och/eller antikoagulerande behandling

- Kvinnor som ammar, är gravida eller avser att bli gravida eller men som avser att få barn.
- IV. VARNINGAR**
- För att minska risken för kärlskada bör ballongens uppblåsta diameter överensstämma med kärlets diameter precis före och efter stenosen.
 - PTCA i patienter som inte är lämpliga för kranskärlsoperation behöver nogga övervägas, inklusive möjlig hemodynamisk hjälp vid PTCA, då behandling av denna patientpopulation innebär särskilda risker.
 - Om katetern exponeras i kärlsystemet måste den manipuleras med högupplöst fluoroskopi. För inte in eller dra tillbaka katetern om ballongen inte tömts helt med vakuum. Om du möter motstånd, avgör orsaken till motståndet innan du fortsätter.
 - Överstig inte märkvärdet för sprängtryck (RBP: Rated Burst Pressure) när ballongen blåses upp. Sprängtrycket är baserat på resultaten av in vitro-tester. Minst 99,9 % av ballongerna (med 95 % tillförlitlighet) kommer inte att sprängas vid eller under RBP. En tryckmätare rekommenderas för att undvika övertryck.
 - PTCA bör endast utföras på sjukhus där nödkranskärlsoperationer snabbt kan utföras vid eventuella kardiovaskulära skador eller livshotande komplikationer.
 - Använd endast det rekommenderade ballonginflationsmediet. Använd aldrig luft eller någon form av gasmedium för att blåsa upp ballongen.
 - Var försiktig när du använder AngioSculpt®X-katetern i nyligen inlagda stentar. AngioSculpt®X-katetern har inte testats för efterblödning av stentar eller skador distalt mot nyligen inlagda stentar i kliniska studier.
 - Använd produkten innan utgångsdatumet som anges på förpackningen.
- V. FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER**
- Sänk inte ner AngioSculpt®X-katetern i saltlösning. Kontakt med vätskor innan den sätts in kan påverka frisättningen av läkemedlet. För att säkerställa att läkemedlet frisätts, byt ut anordningen om ballongen har kommit i kontakt med vätska innan användning.
 - AngioSculpt®X-katetern bör hanteras med torra, sterila handskar närhelst möjligt innan den används. Var nogga med att minimera all kontakt med den belagda ballongdelen av AngioSculpt®X-katetern när den förbereds och sätts in.
 - För att säkerställa att läkemedlet frisätts:
 - Blås aldrig upp AngioSculpt®X-katetern innan den nått den avsedda skadan.
 - AngioSculpt®X-katetern bör framföras till den avsedda platsen så effektivt som möjligt (d.v.s. 3 minuter) och omedelbart blåsas upp.
 - Håll ballongen uppblåst i minst 30 sekunder.
 - Skadan bör utvidgas med en obelagd PTCA-standardballong i förväg.
 - För alltid in AngioSculpt®X-katetern med negativt tryck. Närhelst möjligt bör AngioSculpt®X-katetern vara den sista behandlingen av kärlet.
 - AngioSculpt®X-katetern är avsedd att behandla en skada i en patient. Återanvänd inte AngioSculpt®X-katetern för att utvidga ytterligare skador.
 - Innan angioplastiken, kontrollera katetern och bekräfta att den fungerar, är hel och att dess storlek och längd är lämplig för den specifika skadan i vilken den ska användas.
 - Endast läkare utbildade i att utföra perkutan transluminal koronarangioplastik bör använda AngioSculpt®X-katetern.
 - Lämplig parallell antitrombotisk, antikoagulerande och kranskärlsutvidgande behandling bör ges före, under och efter behandlingen med AngioSculpt®X-katetern. Antitrombotisk behandling i mindre än 3 månader efter behandling med AngioSculpt®X-katetern har inte studerats i patienter i den första studien i människor med parallell antitrombotisk behandling med aspirin och antingen clopidogrel eller ticlopidine i minst 3 månader efter behandling med AngioSculpt®X-katetern.
 - Vrid inte kateterns skaft mer än 180 grader om spetsen fastnar.
 - Vrid inte kateterns luernav mer än fem (5) gånger under användningen.
 - För inte in eller dra tillbaka AngioSculpt®X-katetern över slaka delar av styrtråden.
 - Katetern bör manipuleras, inklusive framförande och tillbakadragande, genom att hålla i skaftet.
 - Om ovanligt motstånd känns när katetern manipuleras eller om du misstänker att styrtråden har böjts, avlägsna försiktigt hela katetersystemet (AngioSculpt®X-katetern och styrtråden).
 - Om fluoroskopi indikerar att AngioSculpt®X-katetern har framförts bortom slutet av styrtråden, dra tillbaka katetern på styrtråden innan du för in den igen.
 - Vi rekommenderar inte att använda AngioSculpt®X-katetern tillsammans med andra läkemedelsbelagda ballonger eller läkemedelsutlösande stenter för att behandla samma lesion som en del av samma skada eller inom 90 dagar. Säkerheten i kombinationer av olika läkemedelsanordningar har inte bedömts.
 - Omsterilisera eller återanvänd EJ den här enheten eftersom dessa åtgärder kan äventyra enhetens prestanda eller öka risken för korskontaminering på grund av olämplig återvinning.
 - Återanvändning av denna engångsanordning kan leda till allvarlig patientskada eller dödsfall och o giltiggör tillverkarens garantier.
- VI. LÄKEMEDELSINFORMATION**
- Verkningsmekanism**
- AngioSculpt®X läkemedelsbelagda skärande ballongkateter för PTCA är belagd med det antiproliferativa läkemedlet paklitaxel som specifikt binds till och stabiliserar mikrotubuli. Genom att blockera avpolymeriseringen av mikrotubuli påverkar paklitaxel inhiberingen av glatta muskelceller och fibroblastproliferering och -migriering samt utsöndring av extracellulära matriser. Kombinationen av dessa effekter leder till en neointimal hyperplasi inhiberas vilket förhindrar restenosis.
- Farmakokinetik**
- Den maximala paklitaxelnivån i plasman uppmätt efter 10 minuter i svinnmodellen var 4,6 ng/ml, vilket är betydligt lägre än myelosuppressionsnivån på ≥85 ng/ml. Efter 24 timmar hade paklitaxelnivån i plasman sjunkit till mindre än 0,4 ng/ml. Hjälpämnet NDGA kunde inte upptäckas i plasman (kvantifieringsgräns: 2 ng/ml). De observerade högsta nivåerna och totala serumexponeringen av AngioSculpt®X-katetern är därmed 50 till 200 gånger lägre än de som rapporterats för farmaceutiskt paklitaxel (3 h, infusion, Taxol™, bipacksedel: T1/2 = 12,1 till 20,2 timmar, Cmax = 2170 till 3650 ng/ml, och AUC = 7952 till 15007 ng* h/ml). Efter 10 minuter hade paklitaxelnivån i vävnaden vid lesionen nått 7,1 % av den nominella läkemedelsdosen, eller 142 ng/mg. Efter 1 och 28 dagar hade vävnadsnivån stabiliserats på 1,1 % av den nominella läkemedelsdosen, eller 15 ng/mg. Det innebär att koncentrationen av paklitaxel i kranskärlen var cirka 10 µM, vilket ligger inom värdet för paklitaxelkoncentrationer (0,1 till 10 µM) som man vet inhiberar prolifereringen av mänskliga artära glatta muskelceller (Axel et al., 1997). Hjälpämnet NDGA kunde inte upptäckas i artärväggen.
- Läkemedelsinteraktioner**
- Inga kollektialt granskade interaktionsstudier har utvärderat AngioSculpt®X-katetern. Därmed måste bruksanvisningarna för alla samtida läkemedelsbehandlingar studeras för interaktioner med paklitaxel. Om man använder AngioSculpt®X-katetern i en patient som tar ett läkemedel med kända interaktioner med paklitaxel eller om man inleder en läkemedelsbehandling i en patient som nyligen behandlats med AngioSculpt®X-katetern måste både lokala och systemiska interaktioner beaktas. Paklitaxel metaboliseras av de cytokroma P450-isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4 och är ett substrat av P-glykoproteinet. Medel som konkurrerar med eller inhiberar dessa isoenzymer kan orsaka ökade paklitaxelnivåer. Var försiktig med att ge paklitaxel med kända substrat eller inhibitorer av de cytokroma P450-isoenzymerna CYP2C8 och CYP3A4, särskilt om inga pålitliga kliniska data finns som beskriver effekterna av interaktionerna.
- Karcinogenicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxikologi**
- Inga långvariga djurstudier har publicerats i vilka paklitaxels karcinogena potential bedöms. Det finns inte heller några adekvata och välkontrollerade studier om effekterna av paklitaxel i gravida kvinnor eller i män som avser att skaffa barn. Paklitaxels verkningsmekanism innebär att den stör cellprolifereringen genom att stabilisera mikrotubuli, vilket kan leda till förlust av kromosomer vid celledelning. Även om paklitaxel inte är mutageniskt enligt

Ames test eller i CHO-/HGPR- och salmonellaanalyserna har denna indirekta verkan visats orsaka DNA-fragmentering i *in vitro* och *in vivo* mikronukleusgenotoxicitetsanalyser. Paklitaxel har även rapporterats orsaka kromosoma avvikelser i mänskliga primära lymfocyter. Den behandlande läkaren bör väga de möjliga medicinska fördelarna med AngioSculpt[®]-kateter mot dessa möjliga genotoxiska och reproduktiva risker.

VII. BIVERKNINGAR

Möjliga biverkningar inkluderar men är ej begränsade till följande:

<ul style="list-style-type: none"> • Dödsfall • Hjärtattack (akut hjärtinfarkt) • Total okklusion av det behandlade kranskärl • Dissektion, perforering och bristning av eller skada på kranskärl • Perikardtamponad • Ingen/långsamt återflöde till det behandlade kärl • Akut koronärt bypasstransplantat (CABG) • Akut perkutan hjärtintervention • CVA/stroke • Pseudoaneurysm • Restenos av det utvidgade kärl • Instabil angina • Tromboembolism eller kvarblivna produktdeklar 	<ul style="list-style-type: none"> • Oregelbunden hjärtrytm (arytmier, inklusive livshotande kammararytmier) • Akut lågt (hypotoni) eller högt (hypertoni) blodtryck • Hjärtartärspasmer • Blödningar eller hematom • Behov av blodtransfusion • Kirurgisk reparation av den vaskulära införingsplatsen • Behov av att skapa en väg för blodflödet mellan arterna och venen i skrevet (arteriovenös fistel) • Läkemedelsreaktioner, allergiska reaktioner mot kontrastvätskan • Infektion • Allergisk reaktion mot läkemedelsbelagningen
--	--

Det kan finnas andra för tillfället oförutsedda biverkningar.

VIII. SAMMANFATTNING AV KLINISK STUDIE

Multicenter fas I klinisk prövning

STUDIETURFORMNING

PPATENT-C var en fas-I, multicenter, kontrollerad, randomiserad, enkelblind, prospektiv klinisk undersökning som jämför den nya paklitaxelbelagda AngioSculpt skärade ballongen med annars identiska saluförda bara AngioSculpt-ballonger i patienter med betydande ($\geq 70\%$) återförträngning i stens av bar metall i kranskärlen. Studien utvärderade effekten, säkerheten och den akuta toleransen av paklitaxelbelagda AngioSculpt-ballonger vid inhibering av återförträngning i stens av bar metall (BMS).

Sammanlagt deltog 61 patienter vid fem sjukhus. 4 sjukhus i Tyskland och 1 sjukhus i Brasilien. Trettio patienter randomiserades till paklitaxelbelagda ballonger och 28 patienter randomiserades till kontrollgruppen med bar ballong. Protokollet krävde en uppföljning med kvantitativ koronär angiografi (QCA) 6 månader efter indexproceduren och en klinisk uppföljning 30 dagar och 6, 12 och 24 månader efter indexproceduren.

Ett blindt, fristående kärnlaboratorium utförde QCA-analyserna av alla filmer under interventionsperioden, alla 6-månaders uppföljningsangiografier, 6-månaders uppföljningar av lesionsrevascularisering och andra oplanerade angiografier eller interventioner upp till 6 månader. Dessutom bedömde ett blindt, fristående utskott för kliniska händelser (CEC) alla dödsfall, hjärtinfarkter, vaskulariseringar av lesioner och kärll samt produktfel.

Det primära effektmålet var att uppvisa minskad sen lumenförlust (LLL: Late Lumen Loss) i segment i gruppen med belagd ballong jämfört med gruppen med bar ballong vid 6 månader enligt QCA-analysen. De sekundära effektmåten inkluderade framgångsrik procedur, stora negativa hjärtkomplikationer (MACE) vid 6 månader och individuella kliniska effektmått för död, stentrombos, hjärtinfarkt och koronär revascularisering vid 6 månader. Dessutom följdes patienterna för samma individuella effektmått för död, stentrombos, hjärtinfarkt och koronär revascularisering genom 12 månader i syftet att utvärdera den långsiktiga säkerheten.

Resultaten analyserades enligt intent to treat (ITT) och per protokoll (PP). ITT-populationen bestod av patienter grupperade enligt sin randomiserade tilldelning oavsett vilken behandling de faktiskt gavs. PP-populationen bestod av patienter grupperade enligt behandlingen

de faktiskt gavs. Alla 28 patienter (och 30 lesioner) randomiserade till gruppen med bar ballong behandlades framgångsrikt med en bar AngioSculpt-anordning och var kvalificerade att ingå i ITT- och PP-analyserna. Då 3 patienter i gruppen med belagd ballong inte behandlades med en belagd AngioSculpt-ballong exkluderades 3 av de 33 patienterna och lesionerna i ITT-populationen med belagd ballong från PP-populationen, vilket gav 30 patienter/lesioner i PP-populationen.

PRIMÄRA EFFEKTMÅTT

Sen lumenförlust vid 6 månader

Prövningen PATENT-C uppfyllde studiens primära effektmått av LLL i segment (beräknad som skillnaden mellan minimal lumendiameter [MLD] i angiografi i segment efter proceduren och vid 6-månadersuppföljningen) utvärderat av QCA. LLL vid 6 månader med bar ballong var $0,48 \pm 0,51$ för både ITT- och PP-analysen jämfört med $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) och $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) i ITT- respektive PP-gruppen med belagd ballong (tabell 1).

Tabell 1: LLL vid 6-månadersuppföljningen med QCA

(ITT- och PP-population)

Population	Lesioner tillgängliga för analys	Bar ballong	Paklitaxelbelagd ballong	p-värde
LLL i segment, mm	ITT 27 bara/ 27 belagda	0,48± 0,51*	0,17± 0,40*	0,01
LLL i segment, mm	PP 27 bara/ 24 belagda	0,48± 0,51*	0,12± 0,26*	0,009

*Värdena är gemomsnitt±SD

SEKUNDÄRA EFFEKTMÅTT

SÄKERHETSÖVERVAKNING

Procedurframgång

I enlighet med protokollet som definierar en framgångsrik procedur som $< 50\%$ stenodiametrer (enligt kärnlabbanalys) och avsaknad av MACE i sjukhus ansågs de tre patienterna i vilka en AngioSculpt inte kunde korsa/framföras till lesionen utgöra produktfel men inte procedurfel. Eftersom protokollet dessutom anger att procedurframgångsvärdet beräknas som antalet patienter som uppnår en framgångsrik procedur delat med det totala antalet patienter behandlade med den läkemedelsbelagda AngioSculpt-anordningen togs de 3 patienterna som inte behandlades med en AngioSculpt-anordning från beräkningen av procedurframgångsvärdet. Framgångsvärdet var därmed 100 % i den läkemedelsbelagda gruppen och 92,6 % i gruppen med bar ballong. Anledningen till misslyckandet var att gruppen med bar ballong inkluderade en patient som upplevde en MACE på sjukhuset och en annan patient med $> 50\%$ kvarvarande stenodiametrer enligt QCA. Framgångsvärdena finns i tabell 2.

Tabell 2: Procedurframgångsvärde

Procedurframgångsvärde	Bar ballong	Paklitaxelbelagd ballong	p-värde
Framgångsvärde, framgång/totalt antal patienter behandlade med AngioSculpt-anordning (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Värdena är n (%). * Angiografi otillgänglig för en patient i gruppen med bar ballong, så kan procedurframgång kan inte bekräftas, därmed N = 27 patienter.

MACE upp till 6 månader

MACE bedömdes som hjärtdöd, hjärtinfarkt av mälkärl eller kliniskt drivna mål för lesionrevascularisering (TLR) under 6 månader. Förekomsten av MACE beräknades genom att räkna varje händelsetyp per patient: när en patient uppfyllde ett effektmått räknades efterföljande händelser för samma effektmått inte för denna patient. Inom 6 månader efter indexproceduren var det kumulativa MACE-värdet 32,1 % i gruppen med bar ballong och 6,1 % i gruppen med belagd ballong. Förekomsten av hjärtinfarkt i mälkärl (TV-MI) var 7,1 % i gruppen med bar ballong och noll i gruppen med belagda. Förekomsten av kliniskt driven TLR var 32,1 % i gruppen med bar ballong jämfört med 3 % i gruppen med belagda. Inga patienter dog av hjärtfel i gruppen med bar ballong och 1 patient (3 %) i gruppen med belagda drabbades av hjärtdöd. Hjärtdöden i patienten i gruppen med belagd ballong bedömdes vara sekundär till hjärtinfarkt i icke-mälkärl på grund av icke-TVR som utfördes dagen innan dödsfallet. Tabell 3 och 4 summerar MACE-värdena upp till 6 månader efter proceduren i ITT- och PP-populationerna.

Tabell 3: Sekundärt effektmått för MACE vid 6 månaders uppföljning, ITT-population

Förekomst av sekundärt effektmått	Bar ballong, N = 28 patienter	Paklitaxelbelagd ballong, N = 33 patienter	p-värde
Alla MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Hjärtdöd	0	1 (3.0%)	1.0
Hjärtinfarkt i mälkärl	2* (7.1%)	0	0.21
Kliniskt driven TLR	9* (32.1%)	1 (3.0%)	0.004

Värdena är n (%), * En patient i gruppen med bar ballong drabbades av två TV-MI och en TLR, men räknas som att ha uppnått effektmåten enligt gängse standard.

Tabell 4: Sekundärt effektmått för MACE vid 6 månaders uppföljning, PP-population

Förekomst av sekundärt effektmått	Bar ballong, N = 28 patienter	Paklitaxelbelagd ballong, N = 30 patienter	p-värde
Alla MACE	9 (32.1%)	1 (3.3%)	0.005
Hjärtdöd	0	1 (3.3%)	1.0
Hjärtinfarkt i mälkärl	2* (7.1%)	0	0.23
Kliniskt driven TLR	9* (32.1%)	0	0.0006

Värdena är n (%), * En patient i gruppen med bar ballong drabbades av två TV-MI och en TLR, men räknas som att ha uppnått effektmåten enligt gängse standard.

Individa kliniska effektmått upp till 6 månader

Alla patienter följdes för individuella kliniska effektmått för stentrombos (förekomst och tidpunkt), dödsfall (hjärt/icke hjärtrelaterade), hjärtinfarkt (mälkärl eller annan infarkt) och upprepad revaskulering (kliniskt driven TLR, kliniskt driven TVR, all revaskulering) i 6 månader. Individuella kliniska effektmåtsvärden beräknades genom att räkna en händelse av varje typ per patient en gång. Inga fall av stentrombos förekom i någon av grupperna. Utöver hjärtdöden som nämndes i föregående avsnitt (MACE under 6 månader) drabbades en patient i gruppen med bar ballong av icke hjärtrelaterad död (ITT- och PP-analyser). Förekomsten av hjärtinfarkt var liknande i båda grupperna. Förekomsten av kliniskt driven TVR var 35,7 % i gruppen med bar ballong, inklusive 9 patienter (32,1 %) som även uppfyllde effektmåttet för kliniskt driven TLR (ITT och PP). I gruppen med bar ballong upplevde en person av kliniskt driven TLR (och därmed även TVR) i ITT-analysen. Då denna patient inte inkluderades i PP-populationen då denne inte erhöll en läkemedelsbelagd AngioSculpt upplevde inga patienter i PP-populationen i gruppen med belagd ballong kliniskt drivna TVR eller TLR. De individuella effektmåtsvärdena under 6 månader finns i tabell 5 och 6, vilka sammanfattar händelserna upp till 12 månader.

Alla dödsfall, hjärtinfarkter, koronär revaskulering och stentrombos upp till 24 månader

Även om det inte utgjorde en formell del av den sekundära effektmåtsanalysen följdes även alla patienter för dödsfall, hjärtinfarkter, koronär revaskulering och stentrombos i 24 månader som en del av den pågående säkerhetsövervakningen. Mellan 6- och 12-månadersuppföljningen dog en patient i gruppen med belagd ballong sekundärt till TV-MI och möjligen väldigt sen stentrombos (ST). Hjärtdöden i denna patient klassificerades som orelaterad till studieprodukten och -proceduren enligt prärens bedömning och detta bekräftades av CEC. CEC gjorde även bedömningen om väldigt sen ST och TV-MI som en försiktighetsåtgärd då det inte fanns tillräcklig källokumentation för att exkludera dessa händelser. Då den möjliga stentrombosen skedde > 1 år efter indexproceduren (1 år och tre dagar efter) klassificerades den som väldigt sen enligt ARC-konsensusdokumentet. Då den dock skedde inom 1-årsuppföljningsperioden på 12 + 2 månader inkluderades den i beräkningen av 12-månadershändelsevärdet. Tabell 5 (ITT) och 6 (PP) summerar händelsevärdet upp till 24 månaders uppföljning.

Tabell 5: Bedömda dödsfall, hjärtinfarkter, koronär revaskulering och stentrombos upp till 24 månader, ITT-population

Klinisk effektmåttshändelse	Bar ballong, N = 28 patienter	(n)*	Paklitaxelbelagd ballong, N = 33 patienter	(n)*	p-värde
Händelser upp till 6 månader					
All stentrombos	0	28	0	33	-
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	1 (3.0%)	33	1.0
Hjärtrelaterade	0	28	1 (3.0%)	33	1.0
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	0	33	0.46
All hjärtinfarkt	2 (7.1%)	28	1 (3.0%)	33	0.6
Hjärtinfarkt i mälkärl	2 (7.1%)	28	0	33	0.21
Ej hjärtinfarkt i mälkärl	0	28	1 (3.0%)	33	1.0
Kliniskt driven TLR	9 (32.1%)	28	1 (3.0%)	33	0.004
Kliniskt driven TVR†	10 (35.7%)	28	1 (3.0%)	33	0.0016
All revaskulering‡	12 (42.9%)	28	6 (18.2%)	33	0.05
Händelser upp till 12 månader					
All stentrombos	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	2 (6.3%)	32	1.0
Hjärtrelaterade	0	27	2 (6.3%)	32	0.5
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	0	31	0.47
All hjärtinfarkt	2 (7.4%)	27	2 (6.3%)	32	1.0
Hjärtinfarkt i mälkärl	2 (7.4%)	27	1 (3.2%)	31	0.6
Ej hjärtinfarkt i mälkärl	0	27	1 (3.1%)	32	1.0
Kliniskt driven TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.2%)	31	0.004
Kliniskt driven TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.2%)	31	0.0016
All revaskulering‡	12 (44.4%)	27	7 (21.9%)	32	0.094
Händelser upp till 24 månader					
All stentrombos	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	3 (9.4%)	32	0.6
Hjärtrelaterade	0	27	2 (6.3%)	32	0.5
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
All hjärtinfarkt	3 (11.1%)	27	2 (6.3%)	32	0.7
Hjärtinfarkt i mälkärl	3 (11.1%)	27	1 (3.2%)	31	0.3
Ej hjärtinfarkt i mälkärl	0	27	1 (3.2%)	31	1.0
Kliniskt driven TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.3%)	30	0.004
Kliniskt driven TVR†	10 (37.0%)	27	2 (6.7%)	30	0.008
All revaskulering‡	12 (44.4%)	27	7 (22.6%)	31	0.097

Värdena är n (%)

* Antalet patienter med tillgängliga data/nämnare för beräkning. I till exempel 12-månadersvärdena för gruppen med bar ballong dog en patient (hjärtrelaterad) innan 6-månadersuppföljningen, därmed är n = 27 förutom för alla/ej hjärtrelaterade dödsfall, vilken är n = 28. För 12-månadersvärdena i gruppen med belagd ballong finns en patient utan 12-månadersuppföljning och en annan patient med hjärtdöd, ej hjärtinfarkt i mälkärl och all revaskulering, vilket ger n = 32 för dessa parametrar och n = 31 för de övriga parametrarna.

†TVR inkluderar TVR/ej TLR och TLR

‡All revaskulering inkluderar patienter med TLR, TVR och ej TVR

Tabell 6: Bedömda dödsfall, hjärtinfarkter, koronär revaskulering och stentrombos upp till 24 månader, PP-population

Klinisk effektmåttshändelse	Bar ballong, N = 28 patienter	(n)*	Paklitaxelbelagd ballong, N = 30 patienter	(n)*	p-värde
Händelser upp till 6 månader					
All stentrombos	0	28	0	30	-
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
Hjärtrelaterade	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	0	30	0.48
All hjärtinfarkt	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30	0.61
Hjärtinfarkt i mälkärl	2 (7.1%)	28	0	30	0.23
Ej hjärtinfarkt i mälkärl	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Kliniskt driven TLR	9 (32.1%)	28	0	30	0.0006
Kliniskt driven TVR†	10 (35.7%)	28	0	30	0.0003
All revaskulering‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30	0.004
Händelser upp till 12 månader					
All stentrombos	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	2 (6.9%)	29	1.0
Hjärtrelaterade	0	27	2 (6.9%)	29	0.5

Klinisk effektmåttshändelse	Bar ballong, N = 28 patienter	Pakitaxelbelagd ballong, (n)* N = 30 patienter	(n)*	p-värde
Händelser upp till 6 månader				
All stenttrombos	0	28	0	30 -
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30 1.0
Hjärtrelaterade	0	28	1 (3.3%)	30 1.0
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	0	30 0.48
All hjärtinfarkt	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30 0.61
Hjärtinfarkt i mällkärl	2 (7.1%)	28	0	30 0.23
Ej hjärtinfarkt i mällkärl	0	28	1 (3.3%)	30 1.0
Kliniskt driven TLR	9 (32.1%)	28	0	30 0.0006
Kliniskt driven TVR†	10 (35.7%)	28	0	30 0.0003
All revaskularisering‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30 0.04
Händelser upp till 12 månader				
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	0	28 1.0
All hjärtinfarkt	2 (7.4%)	27	2 (6.9%)	29 1.0
Hjärtinfarkt i mällkärl	2 (7.4%)	27	1 (3.6%)	28 0.6
Ej hjärtinfarkt i mällkärl	0	27	1 (3.5%)	29 1.0
Kliniskt driven TLR	9 (33.3%)	27	0	28 0.0007
Kliniskt driven TVR†	10 (37.0%)	27	0	28 0.0003
All revaskularisering‡	12 (44.4%)	27	6 (20.7%)	29 0.09
Händelser upp till 24 månader				
All stenttrombos	0	27	1 (3.6%)	28 1.0
Alla dödsfall	1 (3.6%)	28	3 (10.3%)	29 0.6
Hjärtrelaterade	0	27	2 (6.9%)	29 0.5
Icke hjärtrelaterade	1 (3.6%)	28	1 (3.7%)	27 1.0
All hjärtinfarkt	3 (11.1%)	27	2 (6.9%)	29 0.7
Hjärtinfarkt i mällkärl	3 (11.1%)	27	1 (3.6%)	28 0.4
Ej hjärtinfarkt i mällkärl	0	27	1 (3.6%)	28 1.0
Kliniskt driven TLR	9 (33.3%)	27	0	27 0.002
Kliniskt driven TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.7%)	27 0.005
All revaskularisering‡	12 (44.4%)	27	6 (21.4%)	28 0.09

Värdena är n (%)

* Antalet patienter med tillgängliga data/nämnare för beräkning. I till exempel 12-månadersvärdena för gruppen med bar ballong dog en patient (hjärtrelaterad) innan 6-månadersuppföljningen, vad är n = 27 förutom för alla/ej hjärtrelaterade dödsfall, vilken är n = 28. För 12-månadersvärdena i gruppen med belagd ballong finns en patient utan 12-månadersuppföljning och en annan patient med hjärtdöd, ej hjärtinfarkt i mällkärl och all revaskularisering, vilket ger n = 29 för dessa parametrar och n = 28 för de övriga parametrarna. †TVR inkluderar TVR/ej TLR och TLR ‡All revaskularisering inkluderar patienter med TLR, TVR och ej TVR

MATERIAL SOM KRÄVS FÖR ATT ANVÄNDA ANGIOSCUPT®X-KATETERN

VARNING – Endast för engångsbruk. Får inte omsteriliseras eller återanvändas.

- Femoral, brakial eller radial ledarkateter (≥ 6F)
- Hemostatisk ventil
- Kontrastvätska utspädd 1:1 med saltlösning
- Steril hepariniserad saltlösning
- 10 ml och 20 ml sprutor för att spola och förbereda ballongen
- Inflationansordning
- 0,014" koronar styrtråd
- Införare för styrtråd
- Vridningsanordning för styrtråd
- Radografisk kontrastvätska
- Fördelare (för tryckövervakning och injicering av kontrastvätska), förlängningstryckslang

IX. BRUKSANVISNING

Förbereda och användna AngioSculpt®X-katetern

Innan du använder AngioSculpt®X-katetern, kontrollera noga så att katetern är hel och inte skadad. Använd inte katetern om den är böjd, vikt, saknar delar eller på annat sätt är skadad. Får ej användas om den inre förpackningen är öppen eller skadad.

1. Ge patienten lämplig parallell antitrombotisk, antikoagulerande och koronar vasodilatatorisk behandling enligt sjukhusets protokoll för perkutana koronära interventioner.

2. Utför koronar angiografi för att visualisera mållesionen innan anordningen används.
3. Placera vald 0,014" koronar styrtråd bortom mållesionen.
4. Förvidga lesionen med en obelagd PTA-standardballong med mindre storlek än referenskärl.
5. Om flera AngioSculpt®X-katetrar krävs för att slutföra behandlingen, bör de efterföljande AngioSculpt®X-katetrarna vara av minsta möjliga storlek och placeras så att ballongerna överlappar som nödvändigt för att täcka lesionen och kanterna av det förvidgade segmentet. AngioSculpt®X-katetern bör sträckas sig 2 mm proximalt och distalt i det förvidgade segmentet. Var noga med att inte utöka hela det utvidgade segmentet i onödan. Ett exempel finns i bild 2.

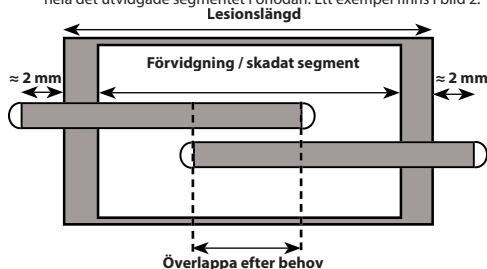


Bild 2. Ballongerna är dimensionerade för att endast överlappa så mycket som krävs för att behandla lesionen

6. Avlägsna med en steril teknik en lämpligt dimensionerad (≤ 1,0 x referens för kärl diameter (RVD)) AngioSculpt®X-kateter från den sterila förpackningen och placera den i det sterila fältet.

Varning: AngioSculpt®X-ballongen bör hanteras med torra, sterila handskar närhelst möjligt innan den används. Var noga med att undvika onödig kontakt med den belagda ballongdelen av AngioSculpt®X-katetern när den förbereds och sätts in.

7. Avlägsna sonden från styrtrådslumen och skyddet från ballongen.
8. Kontrollera att katetern och alla dess delar är hela.
9. Spola styrtrådslumen med saltlösning men var noga att hålla ballongen torr.

Varning: Sänk inte ner AngioSculpt®X-katetern i saltlösning. Byt ut anordningen om ballongen kommer i kontakt med vätska innan användning.

10. Fäst en 20 ml spruta fylld med 2–3 ml kontrastvätska i kateterballongens inflationsport.
11. Aspirera/töm luft från kateterballongens lumen med 20 ml sprutan fylld med 2–3 ml kontrastvätska och kör vakuum i 30 sekunder.
12. Frigör försiktigt vakuumet från 20 ml sprutan och ta ut den ur ballongens inflationsport.
13. Fäst inflationsanordningen fylld med en 50-50 blandning av kontrastvätska och saltlösning i ballongens inflationsport genom att skapa en menisk. Undvik att introducera luftbubblor i kateterballongens lumen.
14. Aspirera ballongen med inflationsanordningen låst i vakuum.

OBS: All luft måste avlägsnas från ballongen och förskjutas med kontrastvätska innan den förs in i kroppen (upprepa steg 11–14 vid behov).

Varning: För att säkerställa införing, Blås aldrig upp AngioSculpt®X-katetern innan den nått den avsedda skadan.

15. För fram AngioSculpt®X-katetern över den koronära styrtråden till lesionen.

OBS: När katetern placeras på styrtråden måste den stötta så att styrtråden inte kommer i kontakt med ballongen. För inte in eller dra tillbaka AngioSculpt®X-katetern över slaka delar av styrtråden. För inte in eller dra tillbaka katetern om ballongen inte tömts helt med vakuum. Om du möter motstånd, avgör orsaken till motståndet innan du fortsätter.

Varning: För att säkerställa att läkemedlet utsöndras korrekt bör AngioSculpt®X-katetern framföras till den avsedda platsen så effektivt som möjligt och omedelbart blåsas upp. Håll ballongen uppblåst i minst 30 sekunder.

- Positioner ballongen relativt til lesionen og se till att den tåcker minst 2 mm proximalt og distalt bortom det forvridgde segmentets kanter og blås upp ballongen till lämpligt tryck (se överensstämmeletabellen i förpackningen).
- Blås upp AngioSculpt®X-ballongen enligt det rekommenderade protokollet:
 - 2 atmosfärer
 - Öka inflationsstrycket med 2 atmosfärer varje 10–15 sekunder tills anordningen är helt uppblåst.
 - Ballongen kan blåsas upp till ett tryck som < RBP enligt läkarens bedömning (tänk på anordningens uppskattade uppblåsta diameter vid ett givet tryck)
- Utför en koronar angiografi (i samma vy(er) som i steg 2) av lesionen efter behandlingen med anordningen.
- För att avlägsna AngioSculpt®X-katetern, applicera negativt tryck på inflationsanordningen og bekräfta att ballongen är helt kollapsad. Katetern bör dras ut genom att man greppar skaftet.

OBS: Vrid inte kateterns skaft mer än 180 grader om spetsen fastnar. Vrid inte kateterns luernav mer än fem (5) gånger under användningen. Katetern bör manipuleras, inklusive framförande og tillbakadragande, genom att hålla i skaftet.
- Kontrollera alla komponenter för att se att katetern är hel. Följ sjukhusets procedurer för kassering av biologiskt riskmateriel. Om anordningen drabbas av fel eller andra defekter upptåcks vid kontroll, spola styrtrådslumen og rengör kateterns utsida med saltlösning, placera den i en förseglad biologisk riskpåse og kontakta Spectranetics eller dess EU-representant för vidare instruktioner.

OBS: Närløst möjligt bör AngioSculpt®X-katetern vara den sista behandlingen av kärlet.
- Avlägsna den koronära styrtråden og utför en koronar angiografi (i samma vy(er) som i steg 2) av lesionen efter att alla interventioner slutförts.
- Avlägsna alla katetrar og sköt artårtåkomstplatsen enligt gällande protokoll.

X. TILLVERKARENS GARANTI

Tillverkaren garanterer att AngioSculpt®X läkemedelsbelagd skårande ballongkateter för PTCA är fri från materiel- og tillverkningsfel om den används innan utgånsdatumet og förpackningen är öppnad og oskadd omedelbart innan den används. Tillverkarens ansvar enligt denna garanti är begrånsat till att ersätta eller återbetala inköpspriset för eventuelle felaktiga Tillverkaren är inte ansvarig för oavsiktliga, särskilda eller följdskador som uppstår på grund av användningen av AngioSculpt®X läkemedelsbelagd PTCA. Skada på AngioSculpt®X läkemedelsbelagd PTCA som orsakas av misskötsel, modifikationer, felaktig förvaring eller hantering eller övrig underlåtelse att följa denna bruksanvisning häver denna garanti. **DENNA GARANTI ERSÄTTER UTTRYCKLINGEN ALLA ÖVRIGA GARANTIER, SÅVÅL UTTRYCKLIGA SOM UNDERFÖRSTÅDDA, INKLUSIVE DEN UNDERFÖRSTÅDDA GARANTIN OM SÅLJBARHET ELLER LÄMPLIGHET FÖR ETT VISST SYFTE.** Ingen person eller organisation, inklusive tillverkarens behöriga representanter eller återförsäljare, är behöriga att ge eller utöka denna garanti og alla påstådda försök att göra detta kan inte hållas mot tillverkaren.

AngioSculpt®X medikament-dekket perkutant transluminal koronar angioplastisk (PTCA) markeringsballongkateter Hurtigtutvekslende (RX) leveringsystem

Norwegian / Norsk Bokmål

BRUKSINSTRUKSJONER

LES ALLE INSTRUKSJONER FÖR BRUK. UNNLETELSE AV Å FÖLGE ALLE ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER KAN RESULTERE I KOMPLIKASJONER.

MERK: Disse instruksjonene gjelder alle ballongdiameter og -lengder.
STERIL: Sterilisert med etylenoksidgass. **Ikke-pyrogen. Må ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.**
INNOLD: Et (1) AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA markeringsballongkateter.

OPPBEVARING: Oppbevares på et tørt, mørkt og kjølig sted.

I. BESKRIVELSE AV ENHETEN

1. Beskrivelse av PTCA-kateter

AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA markeringsballongkateter er et standard PTCA-kateter med en markeringsballong nær den distale spissen. Den distale enden av kateteret har en normal ballong i nylonblanding, og et nitinol markeringssegment med tre spiralstag som omgir ballongen. Stagene skaper fokalkonstraksjoner av dilateringskraft som minimerer ballongglidning og hjelper med den luminal utvidelsen av stenotiske arterier. Markeringsballongen er dekket med en spesialisert formulering som inkluderer det antiproliferative medikamentet paclitaxel. Den medikament-tilldekkede markeringsballongen er utviklet for å ekspandere til en spesifisert diameter og lengde ved et spesifisert trykk. Normale røntgenette markører hjelper med posisjoneringen av ballongen i stenos.

Figur 1 viser den distale delen av kateteret med markeringsballongen. Den proximale enden av ballongen er koblet til ballongoppumpingskanalen. Produktet tilbys på en hurtigtutvekslings (RX) leveringsplattform, og er tilgjengelig i ballongdiameter på 2,0 til 3,5 mm i 0,5 mm økninger, og i markeringsballonglengder på 10, 15 og 20 mm. Kateterlengden er ca. 137 cm og er kompatibel med 0,014-tommers ledevalere og 6F ledekatetre. Kateteret leveres steril, og er kun tiltenkt for engangsbruk.

Figur 1: Distal del av AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA markeringsballongkateter



2. Beskrivelse av medikament-dekke

Medikament-dekket er en ikke-polymer-basert formulering, bestående av paclitaxel som den aktive farmasøytiske ingrediensen og bindemiddelet nordihydroguaiaretinsyre (NDGA). Belegget dekker ballongoverflaten, deler av ballongkjeglene og markeringssegmentet av AngioSculpt®X-kateteret med en gjennomsnittlig overflatekonsentrasjon på 3 µg/mm². Nøkkelfunksjonsegenskap for formuleringen er tillate frigjøringen av paclitaxel til vevet i karveggen under oppblåsing.

II. INDIKASJONER

AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA markeringsballongkateter er indikert for behandling av hemodynamisk betydelige koronararterie-stenoser, inkludert i-stent-stenose, for formålet å forbedre myokardial perfusjon.

III. KONTRAINDIKASJONER

AngioSculpt®X-kateter bør ikke brukes for følgende:

- Koronararterie-lesjoner uegnet for behandling gjennom perkutan revaskularisasjon.
- Koronararterie-spasme ved fravær av en betydelig stenose.
- Pasienter med kjent hypersensibilitet for paclitaxel eller paclitaxel-relaterte sammensetninger.
- Pasienter som ikke kan motta anbefalt anti-blodtype- og/eller antikoaguleringsbehandling.
- Kvinner som ammer, er gravide, eller har til hensikt å bli gravide, eller menn som har til hensikt å få barn.

IV. ADVARSLER

- For å redusere faren for karskader skal ballongens oppblåste diameter omtrent tilsvare karets diameter, proximalt og distalt for stenos.
- PTCA hos pasienter som ikke er akseptable kandidater for koronararteriell bypass-transplantasjon krever nøye vurdering, inkludert mulig hemodynamisk støtte under PTCA, da behandling av denne pasientgruppen er spesielt risikofylt.
- Når kateteret befinner seg i karssystemet, bør det kun manøvreres under fluoroskopisk observasjon av høy kvalitet. Ikke før inn eller trekk tilbake kateteret med mindre ballongen er fullstendig tømt under vakuu. Hvis det møtes motstand ved manipulering, må årsaken til motstanden fastslås før du går videre.
- Ikke overstig det nominelle sprenningsstrykket (RBP) under ballongoppblåsing. RBP er basert på resultater fra in-vitro-testing. Minst 99,9 % av ballongene (med 95 % sikkerhet) vil ikke sprekke ved eller under RBP. For å forhindre for høyt trykk, anbefales det å bruke et manometer.

- PTCA bør kun utføres ved sykehus hvor koronararteriell bypass-transplantasjon raskt kan utføres i tilfelle potensiell kardiovaskulær skade eller livstruende komplikasjon.
- Bruk kun anbefalt medium til ballongoppblåsing. Bruk aldri luft eller gasser til å fylle ballongen.
- Gå forsiktig frem når AngioSculpt®X-kateter brukes i en nylig anvendt stent. AngioSculpt®X-kateteret har ikke blitt testet for post-dilatasjon av stenter eller lesjoner distalt til nylig anvendte stenter i kliniske studier.
- Enheten må brukes før utløpsdatoen angitt på pakningen.

V. FORHOLDSREGLER

- Ikke senk AngioSculpt®X-kateteret i et saltbad. Kontakt med væske før innføring kan kompromittere leveringen av behandlingsmedikament. For å sikre levering av behandlingsmedikamentet, må enhver enhet hvor ballongen har kommet i kontakt med væske skiftes ut før bruk.
- AngioSculpt®X-kateter bør håndteres med tørre sterile hansker hvor mulig for bruk. Forsiktighet bør utvises for å minimalisere kontakt med den dekkede ballongdelen av AngioSculpt®X-kateteret under klargjøring og innføring.
- For å sikre levering av behandlingsmedikament:
 - Blås aldri opp AngioSculpt®X-kateter før det når mållesjonen.
 - AngioSculpt®X-kateteret bør føres frem til målområdet på en effektiv måte (dvs. ≤ 3 minutter) og umiddelbart blåses opp.
- Oppretthold ballong oppblåst i minimum 30 sekunder.
- Pre-dilatasjon av lesjonen med en udekket standard PTCA-ballong bør utføres.
- Før alltid frem og trekk ut AngioSculpt®X-kateter under negativ trykk. Hvor mulig bør AngioSculpt®X-kateteret være den endelige behandlingen av karet.
- AngioSculpt®X-kateter er tiltenkt for å behandle en enkelt lesjon i en enkelt pasient. AngioSculpt®X-kateter må ikke gjenbrukes for å dilatere ytterligere lesjoner.
- Før angioplastikk må kateteret undersøkes for å sikre funksjonalitet og bekrefte integritet, samt at størrelsen og lengden passer til den spesifikke lesjonen det skal brukes til.
- Kun leger opplært i utførelsen av perkutan transluminal angioplastikk bør bruke AngioSculpt®X-kateteret.
- Passende dobbel antiblodplate-, antikoagulerings- og koronarvasodilatorbehandling bør administreres før, under og etter behandling med AngioSculpt®X-kateter. Antiblodplatebehandling i mindre enn 3 måneder eller behandling med AngioSculpt®X-kateter har ikke blitt studert, og pasienter i den første menneskelige studien ble gitt dobbel antiblodplatebehandling bestående av aspirin plus enten clopidogrel eller ticlopidine i minimum 3 måneder etter behandling med AngioSculpt®X-kateteret.
- Ikke roter kateterskaften over 180 grader når spissen er hemmet.
- Ikke roter kateters luerhub mer enn fem (5) omdreininger under bruk.
- Ikke før frem eller trekk tilbake AngioSculpt®X-kateter over den slappe delen av ledevaieren.
- Katetermanipulering, inkludert fremføring og uttrekking, bør utføres ved å gripe hypotubehåndtaket.
- Hvis uantall motstand føles når kateteret manipuleres, eller det mistenkes at ledevaieren har en knekk, må hele katetersystemet (AngioSculpt®X-kateter og styrbar ledevaier) fjernes forsiktig som en enhet.
- Hvis fluoroskopisk sporing indikerer at AngioSculpt®X-kateteret har blitt ført forbi enden av ledevaieren, må kateteret trekkes tilbake og vaieren føres inn på nytt for det føres frem igjen.
- Det anbefales ikke at AngioSculpt®X-kateter brukes i samsvar med andre medikament-dekkede ballonger eller medikament-utløsende stenter for å behandle samme lesjon i samme prosedyre eller innen 90 dager. Sikkerheten for kombinasjonen av forskjellige medikament-enhetsprodukter har ikke blitt vurdert.
- Denne enheten må IKKE resteriliseres eller gjenbrukes, da dette kan kompromittere enhetens ytelse eller øke risikoen for kryss-kontaminasjon grunnet usikkert gjenvinning.
- Gjenbruk av denne enheten for engangsbruk kan føre til alvorlig pasientskade eller dødsfall, og ugyldiggjør produsentens garantier.

VI. INFORMASJON OM MEDIKAMENT

Virkningsmekanisme

AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA markeringsballongkateterets dekke inneholder paclitaxel, et antiproliferativt farmasøytisk middel som spesifikt binder seg til og stabiliserer mikrotubulus. Ved å blokkere depolymerisering i mikrotubulus påvirker paclitaxel inhiberingen av glatt muskellell- og fibroblastforøkning og migrering samt sekering av ekstracellulær matrise. Kombinasjonen av disse effektene fører til inhibering av neoplastisk hyperplasi, og forhindrer derfor restenose.

Farmakokinetikk

Maksimalt paclitaxel-plasmanivå målt etter 10 minutter i svinemodellen var 4,6 ng/ml, betydelig lavere enn myelosuppressjonsnivået på ≥ 85 ng/ml. Etter 24 timer falt paclitaxel-plasmanivået til mindre enn 0,4 ng/ml. Bindemiddelet NDGA kunne ikke påvises i plasma (LOQ: 2 ng/ml). Observerte spissverdier og total serumeksposering for the AngioSculpt®X-kateter er derfor omtrent 50 til 200 ganger lavere enn rapportert for farmasøytisk paclitaxel (3 t. infusjon, Taxol™ pakkevedlegg: $T_{1/2} = 12,1$ til 20,2 timer, $C_{max} = 2170$ til 3 650 ng, og $AUC = 7952$ til 15007 ng²h/ml).

Etter 10 minutter nådde veivsnivåer av paclitaxel ved mållesjonen 7,1 % av den nominelle medikamentdosen, eller 142 ng/mg. Mellom 1 og 28 dager stabiliserte veivsnivået på 1,1 % av nominell medikamentdose, eller 15 ng/mg. Gjennomsnittskonsentrasjonen av paclitaxel i koronararterier var ca. 10 μ M, som er innenfor rekkevidden av paclitaxel-konsentrasjoner (0,1 til 10 μ M/L) kjent for å hindre forøkningen av menneskelige arterielle glatte muskceller (Axel et al., 1997). Bindemiddelet NDGA kunne ikke påvises i arterieveggen.

Interaksjoner

Ingen fagfellevurderte interaksjonsstudier har evaluert AngioSculpt®X-kateteret. Derfor bør brukerveiledningene for alle samtidige medikamentelle behandlinger konsulteres for interaksjoner med paclitaxel. Ved bruk av AngioSculpt®X-kateter på en pasient som tar et medikament med kjente paclitaxel-interaksjoner, eller ved start av en medikamentbehandling i en pasient som nylig har gjennomgått behandling med AngioSculpt®X-kateterer, bør potensialet for både lokale og systemiske medikamentinteraksjoner vurderes. Paclitaxel forbrennes av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 og CYP3A4, og er et substrat av P-glykoprotein. Midler som konkurrerer med eller hemmer disse isoenzymene kan føre til økte nivåer av paclitaxel. Det bør utvises forsiktighet ved administrering av paclitaxel med kjente substrater eller inhibitorer av cytokrom P450 isoenzymer CYP2C8 og CYP3A4, spesielt når det ikke finnes pålitelige kliniske data som beskriver effektene av medikament-interaksjoner.

Karsinogenitet, genotoksisitet og reproduksjonstoksikologi

Ingen langsigtede dyrestudier har blitt publisert hvor karsinogenpotensielt for paclitaxel ble vurdert. Det er heller ingen tilstrekkelige og vel-kontrollerte studier av effektene fra paclitaxel hos gravide kvinner eller menn som ønsker barn. Paclitaxels virkningsmekanisme involverer å forstyrre celleprolifisering gjennom stabilisering av mikrotubulus, noe som kan føre til tap av kromosomer under celledeling. Selv om paclitaxel ikke var mutagent i Ames-testen, eller i CHO/HGPRT- og salmonella-analyse, har denne indirekten virkningen vist seg å føre til DNA-fragmentering i in vitro og in vivo mikronukleus-genotoksisitetsanalyser. Paclitaxel har også blitt rapportert å føre til kromosomfeil i primære menneskelige lymfocytter. Behandlende lege bør vurdere de potensielle medisinske fordelene ved AngioSculpt®X-kateter mot disse potensielt genotoksiske og reproduksjonsmessige risikoene.

VII. KOMPLIKASJONER

Mulige bivirkninger omfatter, men er ikke begrenset til, følgende:

<ul style="list-style-type: none"> • Død • Hjertefinfarkt (akutt myokardie-infarkt) • Total okklusjon av den behandlede koronararterien • Disseksjon, perforering, sprekke eller skade på koronararterien • Perikard tamponade • Ingen/sakte strøm i behandlede kar • Nød-bypass av koronararterie (CABG) • Nød-perkutan koronarinngrep • CVA/slag • Pseudoaneurisme • Restenose i det dilaterte blodkaret • Ustabil angina • Tromboembolisme eller tilbakeholdt enhetskomponenter 	<ul style="list-style-type: none"> • Ujevn hjerterytmie (arytmi, inkludert livstruende ventrikulære arytmier) • Alvorlig lavt (hypotensjon)/ høyt (hypertensjon) blodtrykk • Koronararteriespasme • Blødning eller hematom • Behov for blodoverføring • Kirurgisk reparasjon av vaskulært tilgangssted • Opprettelse av bane for blodstrøm mellom arterien og åren i skrittet (arteriovens fistel) • Legemiddelreaksjoner, allergiske reaksjoner på røntgenfarge (kontrastmiddelet) • Infeksjoner • Allergisk reaksjon på medikament-dekket
---	---

Det kan være andre potensielt ugunstige hendelser som for øyeblikket er uforutsette.

VIII. OPPSUMMERING AV KLINISK STUDIE Multi-Center First-in-Human Clinical Trial STUDIETESIGN

PATENT-C var den første menneskelige, multisenter, kontrollerte, randomiserte, enkelt-blind prospektive kliniske undersøkelsen som sammenligner nypaclitaxel-dekket AngioSculpt markeringsballong med ellers identiske kommersielt tilgjengelige bare AngioSculpt-ballonger i pasienter med betydelig ($\geq 70\%$) koronararterie rent metall i-stent restenose. Studien evaluerte effektiviteten, sikkerheten og den akutte toleransen for paclitaxel-dekkede AngioSculpt-ballonger i hemmingen av bart metall-stent (BMS restenose).

Totalt 61 pasienter ble registrerte ved fem kliniske områder: 4 i Tyskland og 1 i Brasil. Trettite pasienter ble randomisert til paclitaxel-dekkede ballonger, og 28 pasienter ble randomisert til det bare kontrollrommet. Protokoll krevde oppfølging inkludert koronar angiografi (QCA) utført ved 6 måneder etter indeksprosedyren, og klinisk oppfølging ved 30 dager, og 6, 12 og 24 måneder etter indeksprosedyren.

En blindet, uavhengig core lab-utført QCA-analyse av alle filmene for inngrepprosedyren, alle 6-måneders oppfølgings-angiografer, revaskularisasjon av mål-lesjon opptil 6 måneders oppfølging, og andre ikke-planlagte angiografer eller inngrep opptil 6 måneder. I tillegg adjuserte en klinisk hendelseskomité (Clinical Events Committee, CEC) alle dødsfall, myokardie-infarkt, mållesjons- og målkar-revaskularisasjoner og enhetsvilkter.

Det primære kirkeveobjektivet var å demonstrere redusert sent lumentap (late lumen loss, LLL) i segment i dekket ballong-gruppe sammenlignet med den bare gruppen ved 6 måneder, per QCA-analyse. Sekundære endepunkt inkluderte prosedyremessig suksess, større ugunstige kardiale hendelser (MACE) over 6 måneder, og individuelle kliniske endepunkter som dødsfall, stent-trombose, myokardie-infarkt og koronar revaskularisasjon over 6 måneder. I tillegg ble pasienter fulgt for de samme individuelle kliniske endepunktene som dødsfall, stent-trombose, myokardie-infarkt og koronar revaskularisasjon over 12 måneder for å vurdere langtidssikkerhet.

Resultater ble analyserte på en hensikt-til-å-behandle (intent-to-treat, ITT) og per-protokoll (PP) basis. ITT-gruppen besto av pasientgruppering i henhold til randomisert tildeling uansett faktisk mottatt behandling. PP-gruppen besto av pasientgruppering i henhold til faktisk mottatt behandling. Alle 28 pasienter (og 30 lesjoner) randomisert til den bare gruppen ble vellykket behandlet med en bar AngioSculpt-enhet, og var kvalifiserte for inkludering i ITT- og PP-analysene. Da 3 pasienter i den

dekkede gruppen ikke mottot behandling med en dekket AngioSculpt, ble 3 av 33 pasienter og lesjoner i den dekkede ITT-gruppen ekskludert fra PP-gruppen, noe som ga 30 pasienter/lesjoner i PP-gruppen.

PRIMÆRT VIRKEEVNEENDEPUNKT

Sent lumen-tap ved 6 måneder

PATENT-C-prøven møtte det primære endepunktet for studien av LLL i segment (beregnet som forskjellen mellom angiografisk i-segment minimum lumendiameter [MLD] etter prosedyre og ved 6-måneders oppfølging) evaluert ved QCA. LLL ved 6 måneder i bar ballong var 0.48 ± 0.51 for både ITT- og PP-analyse sammenlignet med 0.17 ± 0.40 ($p = 0.01$) og 0.12 ± 0.26 ($p = 0.009$) i henholdsvis dekket ITT- og PP-gruppe (tabell 1).

Tabell 1: LLL ved 6-måneders oppfølging av QCA (ITT- og PP-gruppe)

	Gruppe	Lesjoner tilgjengelige for analyse	Bare ballong	Paclitaxel-dekket ballong	p-verdi
LLL i segment, mm	ITT	27 bare/ 27 dekkede	$0.48 \pm 0.51^*$	$0.17 \pm 0.40^*$	0.01
LLL i segment, mm	PP	27 bare/ 24 dekkede	$0.48 \pm 0.51^*$	$0.12 \pm 0.26^*$	0.009

*Verdier er gjennomsnittlige \pm SD

SEKUNDÆRE ENDEPUNKT OG PÅGÅENDE

SIKKERHETSOVERVÅKING

Prosedyremessig suksess

I henhold til protokollen, som definerte prosedyremessig suksess som $< 50\%$ diameter stenose (gjennom Core Lab-analyse) og fravær av MACE på sykehus, ble de tre pasientene hvor en AngioSculpt ikke kunne krysses/avanseres til lesjonen ansett som enhetsvikt, men ikke prosedyremessig svikt. Videre, ettersom protokollen oppga at prosedyremessig suksessrates beregnes som antall pasienter som oppnår prosedyremessig suksess delt på antall pasienter behandlet med medikament-dekket AngioSculpt-enhet, ble de 3 pasientene som ikke ble behandlet med en AngioSculpt-enhet fjernet fra beregningen av prosedyremessige suksessrate. Suksessraten var derfor 100 % i den medikament-dekkede gruppen, og 92,6 % i bar ballong-gruppen. Kilden for mislykthet i den bare gruppen inkluderte en pasient som opplevde MACE på sykehus, og en annen pasient med $> 50\%$ endelig gjenværende diameter-stenose ved QCA. Suksessratene er vist i tabell 2.

Tabell 2: Prosedyremessig suksessrate

Prosedyremessig suksessrate	Bare ballong	Paclitaxel-dekket ballong	p-verdi
Suksessrate, suksess/totalt pasienter behandlet med AngioSculpt-enhet (%)	25/27† (92.6%)*	30/30 (100%)*	0.2

Verdier er n (%). * Angiografi utilgjengelig for en pasient i bar gruppe, så kan ikke være sikker på prosedyremessig suksess, derfor N = 27 pasienter.

MACE opptil 6 måneder

Adjusert MACE var definert som kardiell dødsfall, målkar MI, eller klinisk drevet mållesjons-revaskularisasjon (TLR) over 6 måneder. MACE-rater ble beregnet ved å telle en hendelsestype per pasient: når en pasient nådde et endepunkt, på påfølgende hendelser av samme endepunkt ikke telt for den pasienten. Innen 6 måneder etter indeks-prosedyren var den kumulative MACE-raten 32,1 % i den bare gruppen, og 6,1 % i den dekkede gruppen. Raten for målkar MI (TV-MI) var 7,1 % i den bare gruppen, og null i den dekkede gruppen. Raten for klinisk drevet TLR var 32,1 % i den bare gruppen, sammenlignet med 3 % i den dekkede gruppen. Ingen pasienter døde av kardiale årsaker i den bare gruppen, og 1 pasient (3 %) i den dekkede gruppen opplevde kardiell dødsfall. Det kardielle dødsfallet i den dekkede pasienten ble fastslått til å være sekundært til ikke-målkar MI som resultat av ikke-TRV utført dagen før dødsfallet. Tabell 3 og 4 oppsummerer MACE-ratene opptil 6 måneder etter prosedyre i ITT- og PP-gruppene.

Tabell 3: Sekundært endepunkt for MACE ved 6 måneder etter oppfølging, ITT-gruppe

Sekundær endepunktforekomst	Bar ballong, N = 28 pasienter	Paclitaxel-dekket ballong, N = 33 pasienter	p-verdi
Enhver MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Kardialt dødsfall	0	1 (3.0%)	1.0
Målkår MI	2* (7.1%)	0	0.21
Klinisk drevet TLR	9* (32.1%)	1 (3.0%)	0.004

Verdier er (%), * En pasient i bar gruppe opplevde to TV-MI og en TLR, men telles som å ha nådd endepunktene en gang som sedvanlig.

Tabell 4: Sekundært endepunkt for MACE ved 6 måneder etter oppfølging, PP-gruppe

Sekundær endepunktforekomst	Bar ballong, N = 28 pasienter	Paclitaxel-dekket ballong, N = 33 pasienter	p-verdi
Enhver MACE	9 (32.1%)	1 (3.3%)	0.005
Kardialt dødsfall	0	1 (3.3%)	1.0
Målkår MI	2* (7.1%)	0	0.23
Klinisk drevet TLR	9* (32.1%)	0	0.0006

Verdier er n (%), * En pasient i bar gruppe opplevde to TV-MI og en TLR, men telles som å ha nådd endepunktene en gang som sedvanlig.

Individuelle kliniske endepunkt optil 6 måneder

Alle pasienter ble fulgt for de individuelle kliniske endepunktene for stent-trombose (forekomst og tid), dødsfall (kardialt/ikke-kardialt), MI (målkår eller enhverinfarkt), og gjentatt revaskulasjon (klinisk drevet TLR, klinisk drevet TVR, enhver revaskulasjon) over 6 måneder. Individuelle kliniske endepunkt-rater ble beregnet ved å telle en hendelse av hver type per pasient en gang. Det var ingen tilfeller av stent-trombose i noen av gruppene. I tillegg til det kardiale dødsfallet nevnt i forrige del (MACE gjennom 6 måneder), opplevde en pasient i den bare gruppen ikke-kardialt dødsfall (ITT- og PP-analyser). MI-ratene var lik i begge gruppene. Raten for klinisk drevet TVR var 35,7 % i den bare gruppen, inkludert 9 pasienter (32,1 %) som også møtte endepunktet for klinisk drevet TLR (ITT og PP). I den bare gruppen opplevde en pasient klinisk drevet TLR (og derfor også TVR) i ITT-analysen. Da denne pasienten ikke var inkludert i PP-gruppen fordi han/hun ikke mottok et medikament-dekket AngioSculpt, opplevde ingen pasienter i tildekket PP-gruppe klinisk drevet TVR eller TLR. De individuelle kliniske endepunktratene gjennom 6 måneder vises i tabell 5 og 6, som oppsummerer hendelser optil 12 måneder.

Ethvert dødsfall, ethvert myokardie-infarkt, koronar revaskulasjon og stent-trombose optil 24 måneder

Selv om det ikke er en del av den formelle sekundære endepunktanalysen, ble alle pasienter også fulgt opp for dødsfall, MI, koronar revaskulasjon og stent-trombose optil 24 måneder som del av pågående sikkerhetsovervåking. Mellom 6 og 12 måneder etter oppfølging, døde en pasient i dekket gruppe, sekundært til TV-MI og mulig svært sen stent-trombose (ST). Denne pasientens kardiale dødsfall ble klassifisert som ikke relatert til studieinnretningen eller prosedyren etter etterforskers vurdering, og dette ble bekreftet av CEC. CEC gjorde også den ytterligere fastsettelsen av mulig svært sen ST og TV-MI som et konservativt tiltak på basis av at det ikke var tilstrekkelig kildedokumentasjon til å utelukke disse hendelsene. Da den mulige stent-trombosen inntraff > 1 år etter indokspedyren (1 år og 3 dager etter), ble den klassifisert som svært sen per ARC-konsensusdokumentet, men ettersom den var innenfor 1-årig oppfølgingsvinduet på 12±2 måneder, ble den inkludert i beregningen av 12-måneders hendelsesrater. Tabell 5 (ITT) og 6 (PP) oppsummerer hendelsesratene optil 24 måneder etter oppfølging.

Tabell 5: Adjusert dødsfall, myokardie-infarkt, koronar revaskulasjon og stent-trombose optil 24 måneder, ITT-gruppe

Klinisk endepunkthendelse	Bare ballong, N = 28 pasienter	Paclitaxel-dekket ballong, (n)* N = 33 pasienter	(n)*	p-verdi
Hendelser over 6 måneder				
Enhver stent-trombose	0	28	0	33 -
Ethvert dødsfall	1 (3.6%)	28	1 (3.0%)	33 1.0
Kardial	0	28	1 (3.0%)	33 1.0
Ikke-kardial	1 (3.6%)	28	0	33 0.46
Enhver MI	2 (7.1%)	28	1 (3.0%)	33 0.6
Målkår MI	2 (7.1%)	28	0	33 0.21
Ikke-målkår MI	0	28	1 (3.0%)	33 1.0
Klinisk drevet TLR	9 (32.1%)	28	1 (3.0%)	33 0.004
Klinisk drevet TVR†	10 (35.7%)	28	1 (3.0%)	33 0.0016
Enhver revaskulasjon‡	12 (42.9%)	28	6 (18.2%)	33 0.05

Hendelser over 12 måneder				
Enhver stent-trombose	0	27	1 (3.2%)	31 1.0
Ethvert dødsfall	1 (3.6 %)	28	2 (6.3 %)	32 1.0
Kardial	0	27	2 (6.3 %)	32 0.5
Ikke-kardial	1 (3.6 %)	28	0	31 0.47
Enhver MI	2 (7.4 %)	27	2 (6.3 %)	32 1.0
Målkår MI	2 (7.4 %)	27	1 (3.2%)	31 0.6
Ikke-målkår MI	0	27	1 (3.1 %)	32 1.0
Klinisk drevet TLR	9 (33.3 %)	27	1 (3.2%)	31 0.004
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0 %)	27	1 (3.2%)	31 0.0016
Enhver revaskulasjon‡	12 (44.4 %)	27	7 (21.9 %)	32 0.094

Hendelser over 24 måneder				
Enhver stent-trombose	0	27	1 (3.2%)	31 1.0
Ethvert dødsfall	1 (3.6 %)	28	3 (9.4 %)	32 0.6
Kardial	0	27	2 (6.3 %)	32 0.5
Ikke-kardial	1 (3.6 %)	28	1 (3.3%)	30 1.0
Enhver MI	3 (11.1 %)	27	2 (6.3 %)	32 0.7
Målkår MI	3 (11.1 %)	27	1 (3.2%)	31 0.3
Ikke-målkår MI	0	27	1 (3.2 %)	31 1.0
Klinisk drevet TLR	9 (33.3 %)	27	1 (3.3%)	30 0.004
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0 %)	27	2 (6.7%)	30 0.008
Enhver revaskulasjon‡	12 (44.4 %)	27	7 (22.6 %)	31 0.097

Verdier er n(%)

* Antall pasienter med tilgjengelige data/i nevner for beregning. For eksempel, 12 månedersrater i bar gruppe, en pasient døde (kardialt) for 6 måneders oppfølging, derfor n = 27 unntatt for ethvert/ikke-kardialt dødsfall, som er n = 28. For 12-månedersratene i den dekkede gruppen er det en pasient uten 12-måneders oppfølging og en annen pasient med kardialt dødsfall, ikke-TV-MI, og enhver revaskulasjon. Derfor er n = 32 for de parametrene og n = 31 for de gjenværende parametrene. †TVR inkluderer TVR/ikke-TLR og TLR

‡Enhver revaskulasjon inkludert pasienter med TLR, TVR og ikke-TV-MI

Tabell 6: Adjusert dødsfall, myokardie-infarkt, koronar revaskulasjon og stent-trombose optil 24 måneder, PP-gruppe

Klinisk endepunkthendelse	Bare ballong, N = 28 pasienter	Paclitaxel-dekket ballong, (n)* N = 30 pasienter	(n)*	p-verdi
Hendelser over 6 måneder				
Enhver stent-trombose	0	28	0	30 -
Ethvert dødsfall	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30 1.0
Kardial	0	28	1 (3.3%)	30 1.0
Ikke-kardial	1 (3.6%)	28	0	30 0.48
Enhver MI	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30 0.61
Målkår MI	2 (7.1%)	28	0	30 0.23
Ikke-målkår MI	0	28	1 (3.3%)	30 1.0
Klinisk drevet TLR	9 (32.1%)	28	0	30 0.0006
Klinisk drevet TVR†	10 (35.7%)	28	0	30 0.0003
Enhver revaskulasjon‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30 0.04

Hendelser over 12 måneder				
Enhver stent-trombose	0	27	1 (3.6%)	28 1.0
Ethvert dødsfall	1 (3.6 %)	28	2 (6.9 %)	29 1.0
Kardial	0	27	2 (6.9 %)	29 0.5

Klinisk endepunkthendelse	Bare ballong, N = 28 pasienter	Pacitaxel-dekket ballong, (n)* N = 30 pasienter	(n)*	p-verdi
Hendelser over 6 måneder				
Enhver stent-trombose	0	28	0	30
Ethvert dødsfall	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30
Kardial	0	28	1 (3.3%)	30
Ikke-kardial	1 (3.6%)	28	0	30
Enhver MI	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30
Målkår MI	2 (7.1%)	28	0	30
Ikke-målkår MI	0	28	1 (3.3%)	30
Klinisk drevet TLR	9 (32.1%)	28	0	30
Klinisk drevet TVR†	10 (35.7%)	28	0	30
Enhver revaskularisasjon‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30
Hendelser over 12 måneder				
Ikke-kardial	1 (3.6%)	28	0	28
Enhver MI	2 (7.4%)	27	2 (6.9%)	29
Målkår MI	2 (7.4%)	27	1 (3.6%)	28
Ikke-målkår MI	0	27	1 (3.5%)	29
Klinisk drevet TLR	9 (33.3%)	27	0	28
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0%)	27	0	28
Enhver revaskularisasjon‡	12 (44.4%)	27	6 (20.7%)	29
Hendelser over 24 måneder				
Enhver stent-trombose	0	27	1 (3.6%)	28
Ethvert dødsfall	1 (3.6%)	28	3 (10.3%)	29
Kardial	0	27	2 (6.9%)	29
Ikke-kardial	1 (3.6%)	28	1 (3.7%)	27
Enhver MI	3 (11.1%)	27	2 (6.9%)	29
Målkår MI	3 (11.1%)	27	1 (3.6%)	28
Ikke-målkår MI	0	27	1 (3.6%)	28
Klinisk drevet TLR	9 (33.3%)	27	0	27
Klinisk drevet TVR†	10 (37.0%)	27	1 (3.7%)	27
Enhver revaskularisasjon‡	12 (44.4%)	27	6 (21.4%)	28

Verdier er n(%).

* Antall pasienter med tilgjengelige data/i nevner for beregning. For eksempel, 12 månedersrate i bar gruppe, en pasient døde (kardialt) for 6 måneders oppfølging, derfor n = 27 unntatt for ethvert/ikke-kardialt dødsfall, som er n = 28. For 12-månedersratene i den dekkede gruppen er det en pasient uten 12-måneders oppfølging og en annen pasient med kardialt dødsfall, ikke-TV-MI, og enhver revaskularisasjon. Derfor er n = 29 for de parametrene og n = 28 for de gjenværende parametrene.

†TVR inkluderer TVR/ikke-TLR og TLR

‡Enhver revaskularisasjon inkludert pasienter med TLR, TVR og ikke-TV

MATERIALER NØDVENDIGE FOR BRUK MED ANGIOSCULPT®X-KATETER

ADVARSEL - Bruk kun engangsartikler. Må ikke resteriliseres eller brukes på nytt.

- Femoral, brachial eller radial ledekaterer (≥ 6F)
- Hemostatisk ventil
- Kontrastmiddel fortynt 1:1 med normal saltløsning
- Steril heparinisert normal saltløsning
- 10 cc og 20 cc sprøyter for spyling og ballongklargjøring
- Oppblåsningsenhet (indeflator)
- 0.014" koronar ledevaier
- Ledevaierinnfører
- Momentenhet for ledevaier
- Radiografisk kontrast
- Manifold (for trykkovervåking og kontrastinjisering), ekstensjonstrykkrør

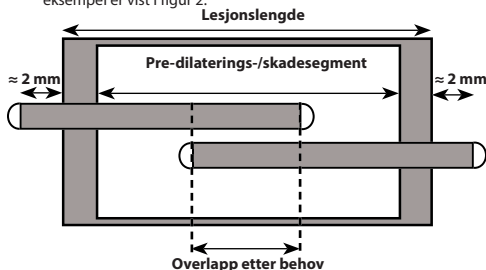
IX. BRUKSANVISNING

Klargjøring og bruk av AngioSculpt®X-kateter

Før bruk av AngioSculpt®X-kateter, må det undersøkes nøye for skade og integritet. Må ikke brukes hvis kateteret har bøyninger, knekker, manglende komponenter eller annen skade. Må ikke brukes hvis den innerste emballasjen er åpnet eller skadet.

- For-behandle pasienten med passende dobbel antiblodplatebehandling, antikoagulerings- og koronar vasodilator-behandling i samsvar med institusjonsprotokoll for perkutane koronare inngrep.
- Utfør koronarangiografi i den visningen som best demonstrerer målløsningen for anvendelse av enhet.
- Posisjoner valgt 0.014" koronar ledevaier forbi målløsningen.

- Pre-dilater lesjonen med en udekket standard PTCA-ballong av mindre størrelse enn referansekatetret.
- Hvis flere AngioSculpt®X-katetre kreves for å fullføre behandlingen, bør de sekvensielt brukt AngioSculpt®X-katetrene være av minimal størrelse og plassert slik at ballongene overlapper som nødvendig for å dekke lesjonen og kantene av det pre-dilatererte segmentet. AngioSculpt®X-kateteret bør strekke seg ca. 2 mm proximalt og distalt for det pre-dilatererte segmentet. Forsiktighet bør utvises slik at hele dilateringssegmentet ikke strekkes unødvendig. Et eksempel er vist i figur 2.



Figur 2. Ballongene er ment å overlape kun så mye som nødvendig for å behandle lesjonen passende

- Bruk en steril teknikk og ta et AngioSculpt®X-kateter av passende størrelse (≤ 1.0 x referansekateterdiameter (RVD)) fra den sterile emballasjen, og plasser på det sterile feltet.
Forsiktig: AngioSculpt®X-ballongen bør håndteres med tørre sterile hansker hvor mulig for bruk. Forsiktighet bør utvises for å minimalisere unødvendig kontakt med den dekkede ballongdelen av AngioSculpt®X-kateteret under klargjøring og innføring.
- Fjern stiletten fra ledevaier-lumenet og beskyttelsesrøret fra ballongen.
- Undersøk kateteret for å sikre at alle komponenter er intakte.
- Spyl ledevaier-lumenet med saltløsning, sørg for å holde ballongen tørr.
Forsiktig: Ikke senk AngioSculpt®X-kateteret i et saltbad. Enhver enhet hvor ballongen har kommet i kontakt med væske må skiftes ut før bruk.
- Fest 20 cc sprøyte fylt med 2-3 cc radiografisk kontrast til kateterballongens oppblåsningsport.
- Aspirer/fjern luft fra kateterballongens lumen med 20 cc sprøyten fylt med 2-3 cc radiografisk kontrast, og hold på vakuum i 30 sekunder.
- Frigjør forsiktig vakuumet fra 20 cc sprøyte og fjern den fra ballongens oppblåsningsport.
- Fest oppblåsningsenhet (indeflator), fylt med 50:50 blanding av radiografisk kontrast og normal saltløsning, til ballongens oppblåsningsport ved å lage en menisk. Unngå at det kommer luftbobler inn i kateterballongens lumen.
- Aspirer med oppblåsningsenheten, og lås i vakuum.
MERK: All luft må fjernes fra ballongen og erstattes med kontrastmiddel før innføring i kroppen (gjenta trinn 11-14 om nødvendig).
Forsiktig: For å sikre behandlingslevering, må AngioSculpt®X-kateteret aldri blåses opp før det når målløsningen.
- Før AngioSculpt®X-kateteret over koronarlededaierne til målløsningen.
MERK: Når kateteret føres på ledevaieren bør kateteret være støttet for å sikre at ledevaieren ikke kommer i kontakt med ballongen. Ikke for frem eller trekk tilbake AngioSculpt®X-kateteret over den slappe delen av ledevaieren. Ikke for inn eller trekk tilbake kateteret med mindre ballongen er fullstendig tømt under vakuum. Hvis det møtes motstand ved manipulering, må årsaken til motstanden fastslås før du går videre.

Forsiktig: For å sikre korrekt medikament-levering, bør AngioSculpt®X-kateteret føres frem til målområdet på en effektiv måte og umiddelbart blåses opp. Oppretthold ballong oppblåst i minimum 30 sekunder.

16. Plasser ballongen relativt til lesjonen, sørg for dekning minst 2 mm proksimalt og distalt utover kantene på pre-dilatert lesjonssegment, og blås opp ballongen til passende trykk (se overholdelsesdiagram inkludert i produktemballasjen).
17. Blås opp AngioSculpt®X-ballongen i henhold til følgende anbefalte protokoll:
 - 2 atmosfærer
 - Øk oppblåsingstrykket med 2 atmosfærer hvert 10-15. sekund til full oppblåsing er oppnådd
 - Kan blåses opp til et maksimaltrykk som er < RBP etter legens skjønn (husk på beregnet oppblåst diameter for enheten ved et gitt trykk)
18. Utfør koronarangiografi (i samme visning(er) som trinn 2) av mållesjonen etter fullføring av enhetsbehandling.
19. For å ta ut AngioSculpt®X-kateter, påfør negativt trykk på oppblåsingsenheten og bekræft at ballongen er helt tom. Kateteret bør trekkes ut ved å gripe hypotubehåndtaket.
MERK: Ikke roter kateterskaften over 180 grader når spissen er hemmet. Ikke roter kateters luerhub mer enn fem (5) omdreininger under bruk. Katetermanipulering, inkludert fremføring og uttrekking, bør utføres ved å gripe kateterhåndtaket.
20. Undersøk alle komponenter for å sikre at kateteret er intakt. Følg institusjonsprosedyrer for avhending av mikrobiologisk avfall. Hvis enhetssvikt inntreffer eller defekter påvises under inspeksjon, spyles ledevaier-lumenet og den ytre overflaten av kateteret med saltløsning, plasser kateteret i en forseglet mikrobiologisk sikker pose, og kontakt Spectranetics eller autorisert EU-representant for videre instruksjoner.
MERK: Hvor mulig bør AngioSculpt®X-kateteret være den endelige behandlingen av karet.
21. Fjern koronarledevaieren og utfør koronarangiografi (i samme visning(er) som trinn 2) av mållesjonen etter fullføring av alle inngrep.
22. Fjern alle katetre og behandle tilgangsområdet i henhold til institusjonens protokoll.

X. PRODUSENTENS BEGRENSEDE GARANTI

Produsenten garanterer at AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA markeringsballongkateter er fritt for defekter i materiale og utførelse når brukt innen oppgitt «Brukes innen»-dato, og når emballasjen er uåpnet og uskadd umiddelbart før bruk. Produsentens ansvar under denne garantien er begrenset til erstatning eller refusjon av innkjøpsprisen for enhver defekt AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA. Produsenten vil ikke være ansvarlig for noen direkte eller spesiell skade eller følgeskade som forårsakes ved bruk av AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA. Skade på AngioSculpt®X medikament-dekket PTCA forårsaket av misbruk, endring, feilaktig oppbevaring eller håndtering, eller enhver annen forsømmelse av disse instruksjonene vil ugyldiggjøre denne begrensede garantien.

DENNE BEGRENSEDE GARANTIE ER ERSTATTER UTTRYKKEG ALLE ANDRE GARANTIER, UTTRYKTE ELLER UNDERFORSTÅTTE, INKLUDERT IMPLISERT GARANTI FOR SALGBARHET ELLER SKIKKETHET FOR ET BESTEMT FORMÅL. Ingen person eller enhet, inkludert autorisert representant eller videreforhandler for Produsenten, har myndigheten til å utvide denne begrensede garantien, og ethvert forsøk på å gjøre dette vil ikke kunne håndheves mot Produsenten.

AngioSculpt®X Drug-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Scoring Balloon Catheter Rapid Exchange (RX) Delivery System

Dutch / Nederlands

GBRUIKSAANWIJZING

LEES ALLE INSTRUCTIES AANDACHTIG DOOR VOOR GEBRUIK. WANNEER WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN NIET IN ACHT WORDEN GENOMEN, KAN DIT LEIDEN TOT COMPLICATIES.
OPMERKING: Deze instructies zijn van toepassing op alle ballondiameters en lengtes.

STERIEL: Gesteriliseerd met ethyleenoxidegas. **Niet koortsverwekkend. Niet gebruiken indien de verpakking open of beschadigd is.**

INHOUD: Eén (1) AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter.

BEWAARADVIJES: Droog en koel bewaren.

I. BESCHRIJVING APPARAAT

1. Beschrijving PTCA-katheter

AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter is een standaard PTCA-katheter met een groefvormende ballon bij de distale punt. Het distale uiteinde van de katheter bezit een standaard nylonvezel ballon en een groefvormend element van nitinol met drie spiraaldraden die rond de ballon zitten. De draden creëren zones die meer uitzetten, zodat de ballon zo min mogelijk verschuift en ze helpen vernauwde slagaderen uit te zetten. De groefvormende ballon is bedekt met een gespecialiseerde formule die het anti-groei middel paclitaxel bevat. De met medicijn bedekte groefvormende ballon is ontworpen om tot een bepaalde diameter en lengte uit te zetten bij een bepaalde druk. Standaard radiogolfmarkers helpen bij het plaatsen van de ballon in de vernauwing.

Afbeelding 1 toont het distale deel van de katheter met de groefvormende ballon. De proximale kant van de ballon is verbonden met een vulkanaal.

Het ballon wordt geleverd op een rapid exchange (RX) platform, en is beschikbaar in ballondiameters van 2,0 – 3,5 mm in stappen van 0,5 mm en in groefvormende ballonlengtes van 10, 15 en 20 mm. De katheterlengte is ongeveer 137 cm en is verenigbaar met 0,014-inch voerdraad en 6F geleide catheters. De katheter wordt steriel geleverd en is bedoeld voor éénmalig gebruik.

Afbeelding 1: Distale deel van AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter



2. Beschrijving geneesmiddel-afgevend laag

De geneesmiddel-afgevend laag is een op niet-polymeren gebaseerde formule, die bestaat uit paclitaxel als actief farmaceutisch ingrediënt en de excipiënt nordihydroguaiaretisch zuur (NDGA). De deklaag bedekt het werkzame ballonoppervlak, een deel van de ballonkels en het groefvormende element van de AngioSculpt®X katheter met een gemiddelde oppervlakteconcentratie van 3µg/mm². De belangrijkste functionele eigenschap van de formule is om het vrijkomen van paclitaxel mogelijk te maken in het weefsel van de vaatwand tijdens het opblazen.

II. INDICATIES

De AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon wordt toegepast voor de behandeling van hemodynamisch significante vernauwing van de kransslagader, inclusief vernauwingen binnen een stent, om de perfusie van het hart te verbeteren.

III. CONTRAINDICATIES

De AngioSculpt[®]X katheter mag niet worden gebruikt in de volgende gevallen:

- Hartinfarcten die niet geschikt zijn voor behandeling door percutane revascularisatie.
- Spasme van de kransslagader zonder significante vernauwing.
- Patiënten met een aangetoonde overgevoeligheid voor paclitaxel of paclitaxel gerelateerde bestanddelen.
- Patiënten die niet de aanbevolen anti bloedplaat en/of antistollingsbehandeling kunnen ontvangen.
- Vrouwen die borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden of mannen die van plan zijn vader te worden.

IV. WAARSCHUWINGEN

- Om de kans op schade aan de bloedvaten te verminderen, moet de diameter van de ballon in de buurt komen van de diameter van het vat net voor en na de vernauwing.
- PTCA bij patiënten die niet geschikt zijn voor een bypass van de kransslagader, vraagt om extra zorg, inclusief mogelijk hemodynamische ondersteuning tijdens PTCA omdat de behandeling van deze patiëntgroep bijzondere risico's kent.
- Wanneer de katheter is blootgesteld aan het vatenstelsel, mag deze enkel worden verplaatst onder goede fluoroscopische observatie. Ga niet verder of terug met de katheter tenzij de ballon geheel leeg is onder vacuüm. Bij weerstand tijdens verplaatsing, de oorzaak van de weerstand bepalen alvorens verder te gaan.
- Aanbevolen maximale druk (rated burst pressure, RBP) niet overstijgen tijdens opblazen. De RBP is gebaseerd op de resultaten van in-vitro tests. Ten minste 99.9% van de ballonnen (met 95% zekerheid) zal niet ontploffen op of onder de RBP. Om overdruct te voorkomen wordt aanbevolen een drukketer te gebruiken.
- PTCA mag enkel worden uitgevoerd in ziekenhuizen waar noodoperaties voor een bypass van de kransslagader snel kunnen worden uitgevoerd in geval van mogelijk letsel aan de hartbloedvaten of een levensbedreigende complicatie.
- Gebruik enkel het aanbevolen opblaasmedium voor de ballon. Gebruik nooit lucht of een gasvormig medium om de ballon op te blazen.
- Ga voorzichtig te werk wanneer u de AngioSculpt[®]X katheter in een nieuw geplaaste stent gebruikt. De AngioSculpt[®]X katheter is niet getest voor post-dilatatie van stents of laesies na het geplaaste stents in klinische studies.
- Gebruik het apparaat voor de uiterste gebruiksdatum vermeld op de verpakking.

V. VOORZORGSMAATREGELEN

- Dompel de AngioSculpt[®]X katheter niet onder in een zoutbad. Contact met vloeistoffen voor plaatsing kan de therapeutische medicijnafgifte beïnvloeden. Om therapeutische medicijnafgifte mogelijk te maken, vervangt u apparaten waar de ballon in contact is geweest met vloeistoffen voor gebruik.
- De AngioSculpt[®]X katheter dient voor gebruik waar mogelijk met droge steriele handschoenen te worden gehanteerd. Probeer tijdens voorbereiding en plaatsing contact met het bedekte ballongedeelte van de AngioSculpt[®]X katheter tot een minimum te beperken.
- Om de therapeutische medicijnafgifte mogelijk te maken:
 - Blaas de AngioSculpt[®]X katheter nooit op voordat de beoogde laesie is bereikt.
 - De AngioSculpt[®]X katheter dient efficiënt naar de doellocatie te worden verplaatst (d.w.z. ≤ 3 minuten) en direct te worden opgeblazen.
- Houd de ballon gedurende minimaal 30 seconden opgeblazen.
- Er dient pre-dilatatie van de laesie met een onbedekte standaard PTCA-balloon te worden uitgevoerd.
- Verplaats de AngioSculpt[®]X katheter altijd onder negatieve druk. Wanneer mogelijk, moet AngioSculpt[®]X katheter de laatste behandeling voor het bloedvat zijn.
- De AngioSculpt[®]X katheter is bedoeld voor behandeling van een enkele laesie bij één patiënt; de AngioSculpt[®]X katheter mag nooit worden hergebruikt om meerdere laesies te dilateren.

- Controleer voor de angioplastiek of de katheter goed functioneert, of de katheter heel is en of de afmetingen en lengte geschikt zijn voor de specifieke laesie waar deze voor wordt gebruikt.
- Alleen artsen die zijn getraind in het uitvoeren van percutane transluminale angioplastiek van het hart mogen de AngioSculpt[®]X katheter gebruiken.
- Er moet een geschikte dubbele behandeling worden uitgevoerd met antibloedplaatjes, antistollingsmiddel en vasodilatatie van de kransslagader voor, tijdens en na behandeling met de AngioSculpt[®]X katheter. Antibloedplaatjetherapie van minder dan 3 maanden na behandeling met de AngioSculpt[®]X katheter is niet onderzocht en patiënten in de eerste studie bij mensen kregen dubbele antibloedplaatjetherapie die bestond uit aspirine plus ofwel clopidogrel of ticlopidine gedurende minimaal 3 maanden na behandeling met de AngioSculpt[®]X katheter.
- Draai de katheterschacht nooit meer dan 180 graden wanneer de punt vast zit.
- Draai de Luer-aansluiting nooit meer dan vijf (5) slagen tijdens gebruik.
- Verplaats de AngioSculpt[®]X katheter nooit over het flappende gedeelte van de voerdrad.
- Verplaatsing van de katheter, inclusief vooruit en achteruit bewegen, moet worden gedaan door de hypobuis schacht vast te pakken.
- Wanneer ongewone weerstand wordt gevoeld tijdens verplaatsing van de katheter of wanneer wordt vermoed dat de voerdrad verbogen is, verwijder dan het gehele kathetersysteem (AngioSculpt[®]X katheter en stuurbare voerdrad) in zijn geheel.
- Wanneer fluoroscopie aangeeft dat de AngioSculpt[®]X katheter voorbij het einde van de voerdrad is geschoven, trek de katheter dan terug en herlaad de draad opnieuw voordat u verder gaat.
- Het wordt niet aanbevolen AngioSculpt[®]X katheter samen met andere met medicijnen bedekte ballonnen of medicijn afgevend stents te gebruiken op dezelfde laesie in dezelfde operatie of binnen 90 dagen. De veiligheid van combinaties van verschillende medicijn-apparaatproducten is niet onderzocht.
- NOOIT het apparaat opnieuw steriliseren of gebruiken, omdat hierdoor de werking van het apparaat kan worden beïnvloed of het risico op kruisbesmetting door onjuist hergebruik kan toenemen.
- Hergebruik van dit apparaat voor éénmalig gebruik kan leiden tot ernstig letsel voor de patiënt of overlijden en maakt de garanties van de producent ongeldig.

VI. INFORMATIE OVER HET MEDICIJN

Actiemechanisme

De deklaag van de AngioSculpt[®]X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter bevat paclitaxel, een antiproliferatief farmaceutisch middel dat specifiek bindt met microtubuli. Door depolymerisatie van microtubuli te blokkeren, beïnvloedt paclitaxel de remming van glad spierweefsel en fibroblast proliferatie en migratie evenals secretie van extracellulaire matrix. De combinatie van deze effecten resulteert in de remming van neo-intimale hyperplasie en voorkomt hiermee nieuwe vernauwing.

Farmacokinetiek

Het maximale paclitaxel plasmaniveau gemeten na 10 minuten in het varkensmodel was 4,6 ng/ml, significant lager dan het myelosuppressie niveau van ≥ 85 ng/ml. Na 24 uur zakte het paclitaxel plasmaniveau terug tot minder dan 0,4 ng/ml. De excipieënt NDGA kon niet worden aangetoond in plasma (LOQ: 2 ng/ml). De gemeten piekniveaus en totale serumtoestelling van de AngioSculpt[®]X katheter zijn daarom ongeveer 50 tot 200-keer lager dan die gemeld voor farmaceutisch paclitaxel (3 u. infusie, Taxol[™] pakket ingevoegd: $T_{1/2} = 12,1$ tot $20,2$ uur, $C_{max} = 2170$ tot 3650 ng/ml en $AUC = 7952$ tot 15007 ng^h/ml).

Na 10 minuten bereiken paclitaxel weefselniveaus bij de doellaesie 7,1% van de nominale medicijn dosis, of 142 ng/mg. Tussen 1 en 28 dagen stabiliseerde het weefselniveau op 1,1% van de nominale medicijn dosis, of 15 ng/mg. De gemiddelde concentratie paclitaxel in de kransslagaderen was ongeveer $10 \mu\text{M}$ wat binnen het bereik van paclitaxel-concentraties ligt (0,1 tot $10 \mu\text{M/L}$) waarvan bekend is dat het de proliferatie van gladde spiercellen in menselijke slagaderen remt (Axel et al., 1997). De excipieënt NDGA kon niet worden aangetoond in de slagaderwand.

Carcinogeniciteit, Genotoxiciteit en Reproductieve Toxicologie

Er zijn geen getoetste studies voor interacties tussen medicijnen uitgevoerd voor de AngioSculpt®X katheter. Daarom dienen de gebruiksinstructies voor alle gelijktijdige therapieën te worden geraadpleegd voor interacties met paclitaxel. Wanneer de AngioSculpt®X katheter wordt gebruikt bij een patiënt die medicijnen gebruikt waarvan bekend is dat deze reageert met paclitaxel of wanneer een medicijntherapie bij een patiënt wordt gestart die recent is behandeld met de AngioSculpt®X katheter, dan moet men rekening houden met de kans op lokale en systemische interacties tussen medicijnen. Paclitaxel wordt afgebroken door cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4, en is een substraat van P-glycoproteïne. Middelen die concurreren met of een belemmering vormen voor deze iso-enzymen kunnen leiden tot verhoogde niveaus paclitaxel. Extra zorg is vereist wanneer paclitaxel wordt toegediend met bekende substraten of remmers van de cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4, vooral wanneer er geen betrouwbare medische gegevens zijn om de effecten van de medicijninteracties te beschrijven.

Carcinogenicity, Genotoxicity, and Reproductive Toxicology

No long-term animal studies have been published in which the carcinogenic potential of paclitaxel was assessed. Similarly, there are no adequate and well-controlled studies on the effects of paclitaxel in pregnant women or in men intending to father children. Paclitaxel's mechanism of action involves interfering with cell proliferation through microtubule stabilization, which may result in the loss of chromosomes during cell division. Although paclitaxel was not mutagenic in the Ames test or in the CHO/HGPRT and salmonella assays, this indirect action has been shown to cause DNA fragmentation within *in vitro* and *in vivo* micronucleus genotoxicity assays. Paclitaxel has also been reported to cause chromosomal aberrations in primary human lymphocytes. The treating physician should weigh the potential medical benefits of the AngioSculpt®X catheter against these potential genotoxic and reproductive risks.

VIJF BIJWERKINGEN

Mogelijke bijwerkingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, het volgende:

<ul style="list-style-type: none">• Overlijden• Hartaanval (acuut hartinfarct)• Totale verstopping van de behandelde kransslagader• Ontleding, perforatie, scheuren of letsel van de kransslagader• Verstopping van het hartzakje• Niet/traag opnieuw stromen van het behandelde vat• Noodbypass van de kransslagader (CABG)• Noodingreep percutane kransslagader• CVA/beroerte• Pseudoaneurysma• Opnieuw vernauwen van het gedilateerde vat• Instabiele angina• Trombo-embolie of vastzittende onderdelen	<ul style="list-style-type: none">• Onregelmatig hartritme (aritmie, inclusief levensbedreigende ventriculaire aritmieën)• Ernstige lage (hypotensie)/ hoge (hypertensie) bloeddruk• Spasme van de kransslagader• Bloedstolling of hematoom• Noodzakelijke bloedtransfusie• Chirurgisch herstel van vasculaire toegangsopening• Maken van een pad voor bloedstroming tussen de slagader en het vat in de lies (arteriovenueuze fistel)• Medicijnreacties, allergische reacties op Röntgenmarker (contrastvloeistof)• Infectie• Allergische reactie op de geneesmiddel-afgevend laag
--	--

Er kunnen andere mogelijke bijwerkingen zijn die op dit moment niet zijn voorspeld.

VIII. SAMENVATTING VAN KLINISCHE STUDIE

Eerste klinische test bij mensen in meerdere centra STUDIEONTWERP

PATENT-C was een voor het eerst bij mensen, in meerdere centra, gecontroleerd, gerandomiseerd, enkel blind, prospectief klinisch onderzoek dat de nieuwe paclitaxel-deklaag AngioSculpt groefvormende ballon vergeleek met verder vergelijkbare commercieel verkrijgbare kale AngioSculpt ballonnen bij patiënten met significante ($\geq 70\%$) herstenose in kale metalen stents in de kransslagader. De studie beoordeelde de effectiviteit, veiligheid en acute tolerantie van

paclitaxel-deklaag AngioSculpt ballonnen op remming van herstenose bij kale metalen stents (bare metal stent, BMS).

In totaal deden 61 patiënten mee op vijf klinische locaties: 4 locaties in Duitsland en 1 locatie in Brazilië. Drieëndertig patiënten werd willekeurig een paclitaxel-deklaag ballon toegewezen en 28 patiënten werden toegewezen aan de kale controlegroep. Het protocol vereiste een controle met kwantitatieve coronaire angiografie (quantitative coronary angiography, QCA) uitgevoerd op 6 maanden na de indexprocedure en klinisch vervolgonderzoek op 30 dagen en 6, 12, en 24 maanden na de indexprocedure.

Een blind, onafhankelijk kernlab voerde een QCA-analyse uit van alle films voor de ingreep, alle vervolgangiogrammen na 6 maanden, revascularisatie van de doellaesie tot aan de controle na 6 maanden, en andere ongeplande angiogrammen of heringrepen tot aan 6 maanden. Daarnaast beoordeelde een blinde, onafhankelijke Medische Voorvalconmissie (Clinical Events Committee, CEC) alle sterfgevallen; hartinfarcten; revascularisaties van doellaesies en doelloedvaten; en apparaatstoringen.

Het primaire doel van effectiviteit was binnen het segment verminderde diameterverkleining (late lumen loss, LLL) aan te tonen bij de groep met deklaag-ballon vergeleken met de kale groep na 6 maanden via QCA-analyse. Secundaire eindpunten waren o.a. succes van de procedure, grote bijwerkingen voor het hart (major adverse cardiac events, MACE) gedurende 6 maanden, en de individuele klinische eindpunten van overlijden, stent-trombose, hartinfarct en revascularisatie van de kransslagader gedurende 6 maanden. Daarnaast werden patiënten gevolgd voor dezelfde individuele klinische eindpunten van overlijden, stent-trombose, hartinfarct en revascularisatie van de kransslagader gedurende 12 maanden om de veiligheid op de lange termijn te beoordelen. De resultaten werden geanalyseerd op basis van intentie-te-behandelen (intent-to-treat, ITT) en per-protocol (PP). De ITT-populatie bestond uit patiëntgroepen volgens een willekeurige toewijzing ongeacht de daadwerkelijk ontvangen behandeling. De PP-populatie bestond uit patiëntgroepen volgens de daadwerkelijk ontvangen behandeling. Alle 28 patiënten (en 30 lesies) die over de kale groep waren verdeeld werden succesvol behandeld met een kale AngioSculpt apparaat en konden worden opgenomen in de ITT- en PP-analyses. Omdat 3 patiënten in de deklaag-groep geen behandeling met bedekte AngioSculpt ontvingen, zijn 3 van de 33 patiënten en lesies in de deklaag ITT-populatie uitgesloten uit de PP-populatie, zodat 30 patiënten/lesies overbleven in de PP-populatie.

EINDPUNT PRIMAIRE EFFECTIVITEIT

Late Lumen Loss na 6 maanden

De PATENT-C test voldeed aan het primaire eindpunt van de studie van LLL binnen het segment (berekend als het verschil tussen de angiografische minimale lumendiameter [MLD] binnen het segment na de operatie en bij de controle na 6 maanden) beoordeeld via QCA. LLL op 6 maanden in de kale ballon was $0,48 \pm 0,51$ voor zowel de ITT- als PP-analyse vergeleken met $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) en $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) in de deklaag ITT- en PP-groepen respectievelijk (Tabel 1).

Tabel 1: LLL op 6 maanden nacontrole via QCA (ITT- en PP-populatie)

		Laesies beschikbaar voor analyse	Kale ballon	Paclitaxel-deklaag ballon	p-waarde
In-segment	ITT	27 kaal/	$0,48 \pm$	$0,17 \pm$	0,01
LLL, mm		27 bedekt	$0,51^*$	$0,40^*$	
In-segment	PP	27 kaal/	$0,48 \pm$	$0,12 \pm$	0,009
LLL, mm		24 bedekt	$0,51^*$	$0,26^*$	

* Waarden zijn gemiddeld \pm SD

SECUNDAIRE EINDPUNTEN EN DOORLOPENDE CONTROLE VAN DE VEILIGHEID

Succes van de procedure

In overeenstemming met het protocol, dat succes van de procedure omschreef als $< 50\%$ diameter stenose (bij Core Lab-analyse) en afwezigheid van MACE in het ziekenhuis, werden de drie patiënten waarbij een AngioSculpt niet kon worden doorgeschoven/verplaatst naar de lesie beschouwd als storingen van het apparaat, maar niet als procedurefouten. Verder werden, omdat het protocol omschreef dat de succesratio van de procedure wordt berekend als het aantal patiënten dat een succesvolle procedure heeft ondergaan gedeeld door het totale aantal patiënten dat is behandeld met het geneesmiddel-afgevend AngioSculpt apparaat, de 3 patiënten die niet werden behandeld met een

AngioSculpt apparaat verwijderd uit de berekening van de procedurele succesratio. De succesratio was daarom 100% bij de AngioSculpt-groep en 92,6% in de kale ballon-groep. De oorzaak van het falen bij de kale groep omvatte één patiënt die een MACE in het ziekenhuis kreeg en een andere patiënt met > 50% uiteindelijke residuïediameter stenose via QCA. De succesratio's staan in Tabel 2.

Tabel 2: Procedurele succesratio

Procedurele succesratio	Kale ballon	Paclitaxel-deklaag ballon	p-waarde
Succesratio, succes/ totaal aantal patiënten behandeld met AngioSculpt apparaat (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Waarden zijn n (%). * Angiogram onbeschikbaar voor één patiënt in de kale groep, dus niet zeker van het procedurele succes; daarom N = 27 patiënten.

MACE tot 6 maanden

Beoordeelde MACE werd gedefinieerd als hartstertje, MI van het doelvat, of klinisch uitgevoerde revascularisatie van de doellaesie (target lesion revascularization, TLR) gedurende 6 maanden. MACE-ratio's werden berekend door één gebeurtenistype per patiënt te tellen: wanneer een patiënt een eindpunt bereikte, werden volgende gebeurtenissen van hetzelfde eindpunt niet meer geteld voor die patiënt. Binnen 6 maanden na de indexprocedure was de cumulatieve MACE-ratio 32,1% in de kale groep en 6,1% in de deklaag-groep. De ratio van doelvat-MI (TV-MI) was 7,1% in de kale groep en nul in de deklaag-groep. De ratio van klinisch uitgevoerde TLR was 32,1% in de kale groep tegenover 3% in de deklaag-groep. Er zijn geen patiënten aan hartproblemen overleden in de kale groep en 1 patiënt (3%) in de deklaag-groep is aan hartproblemen overleden. Het hartfalen bij de deklaag-patiënt werd beoordeeld als secundair ten opzichte van niet-doelvat MI ten gevolge van niet-TVR uitgevoerd de dag voor het overlijden. Tabel 3 en Tabel 4 vatten de MACE-ratio's samen tot 6 maanden na de procedure in de ITT- en PP-populaties.

Tabel 3: Secundair eindpunt van MACE op 6 maanden bij nacontrole, ITT-populatie

Voorkomen secundair eindpunt	Kale ballon, N=28 patiënten	Paclitaxel-deklaag ballon, N=33 patiënten	p-value
Alle MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Hartfalen	0	1 (3,0%)	1,0
Doelvat MI	2* (7,1%)	0	0,21
Klinisch uitgevoerde TLR	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Waarden zijn n (%). * Eén patiënt in de kale groep ervoer twee TV-MI's en één TLR, maar dit wordt geteld als éénmaal de eindpunten volgens algemene conventie.

Tabel 4: Secundair eindpunt van MACE op 6 maanden bij nacontrole, PP-populatie

Voorkomen secundaire eindpunten	Kale ballon, N=28 patiënten	Paclitaxel-Coated Balloon, N=30 patiënten	p-value
Alle MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Hartfalen	0	1 (3,3%)	1,0
Doelvat MI	2* (7,1%)	0	0,23
Klinisch uitgevoerde TLR	9* (32,1%)	0	0,0006

Waarden zijn n (%). * Eén patiënt in de kale groep ervoer twee TV-MI's en één TLR, maar dit wordt geteld als éénmaal de eindpunten volgens algemene conventie.

Individuele klinische eindpunten tot 6 maanden

Alle patiënten werden gevolgd voor de individuele klinische eindpunten stent-trombose (voorkomen en tijdstip), overlijden (hart/niet-hart), MI (doelvat of andere infarcten), en herhaalde revascularisatie (klinisch uitgevoerde TLR, klinisch uitgevoerde TVR, overige revascularisatie) gedurende 6 maanden. Individuele klinische eindpuntraio's werden berekend door één gebeurtenis per type per patiënt te tellen; eenmalig. Er waren geen gevallen van stent-trombose in beide groepen. Naast het hartfalen vermeld in de voorgaande paragraaf (MACE binnen 6 maanden), is één patiënt aan niet-hart problemen overleden (ITT- en PP-analyses. De ratio's van MI waren vergelijkbaar in beide groepen. De ratio van klinisch uitgevoerde TVR was 35,7% in de kale groep, inclusief 9 patiënten (32,1%) die tevens het eindpunt van klinisch uitgevoerde TLR hadden bereikt (ITT en PP). In de kale groep ervoer

één patiënt klinisch uitgevoerde TLR (en dus ook TVR) in de ITT-analyse. Omdat deze patiënt niet was opgenomen in de PP-populatie omdat deze geen medicijn-bedeekte AngioSculpt had ontvangen, was er bij geen patiënten uit de PP-populatie klinisch uitgevoerde TVR of TLR. De individuele klinische eindpuntraio's binnen 6 maanden staan in tabellen 5 en 6, die gebeurtenissen samenvatten tot 12 maanden.

Overlijdens, hartinfarcten, revascularisatie van de kransslagader en stent-trombose tot 24 maanden

Hoewel geen onderdeel van de formele secundair eindpunt-analyse, werden alle patiënten ook gevolgd voor overlijden, MI, coronaire revascularisatie en stent-trombose gedurende 24 maanden als onderdeel van doorlopende veiligheidscontrole. Tussen de controles na 6 en 8 maanden is één patiënt overleden in de deklaag-groep, secundair aan TV-MI en mogelijk zeer late stent-trombose (ST). Het hartfalen bij deze patiënt werd beoordeeld als niet in verband met het onderzochte apparaat of de procedure volgens de onderzoeker en dit is bevestigd door de CEC. De CEC had de aanvullende diagnose van mogelijk zeer late ST en TV-MI gesteld als conservatieve maatregel omdat er niet voldoende broncomplementatie was om deze gebeurtenissen uit te sluiten. Omdat de mogelijke stent-trombose plaatsvond > 1 jaar na de indexprocedure (1 jaar en 3 dagen), werd deze beoordeeld als zeer laat volgens de ARC-richtlijn; echter, omdat het binnen het tijdframe voor nacontrole van 12±2 maanden plaatsvond, is het opgenomen in de berekening van gebeurtenissen binnen 12 maanden. Tabel 5 (ITT) en 6 (PP) geven gebeurtenisratio's tot 24 maanden nacontrole.

Tabel 5: Beoordeeld overlijden, hartinfarct, coronaire revascularisatie en stent-trombose tot 24 maanden, ITT-populatie

Klinisch eindpunt-gebeurtenis	Kale ballon, N=28 patiënten	(n)*	Paclitaxel-deklaag ballon, N=33 patiënten	(n)*	p-waarde
Gebeurtenissen gedurende 6 maanden					
Alle voorvallen van stent-trombose	0	28	0	33	-
Alle sterfgevallen	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Cardiologisch	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Niet-cardiologisch	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Alle MI	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
Doelvat MI	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
Niet-doelvat MI	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Klinisch uitgevoerde TLR	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
Klinisch uitgevoerde TVR†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Alle revascularisaties‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05

Gebeurtenissen gedurende 12 maanden					
Alle voorvallen van stent-trombose	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Alle sterfgevallen	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Cardiologisch	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Niet-cardiologisch	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Alle MI	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
Doelvat MI	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
Niet-doelvat MI	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
Klinisch uitgevoerde TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
Klinisch uitgevoerde TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Alle revascularisaties‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094

Gebeurtenissen gedurende 24 maanden					
Alle voorvallen van stent-trombose	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Alle sterfgevallen	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Cardiologisch	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Niet-cardiologisch	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Alle MI	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
Doelvat MI	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
Niet-doelvat MI	0	27	1 (3,3%)	31	1,0
Klinisch uitgevoerde TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	30	0,004
Klinisch uitgevoerde TVR†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Alle revascularisaties‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Waarden zijn n(%).

* Aantal patiënten met beschikbare gegevens/meegerekend in de berekening. Bijvoorbeeld, bij de 12 maanden ratio's in de kale groep was één patiënt overleden (cardiologisch) voor 6 maanden, daarom geldt

n = 27 behalve voor alle/niet-cardiologische sterfgevallen, daar geldt n = 28. Voor de 12 maanden ratio's van de deklaag-groep was er één patiënt zonder 12 maanden-controle en één patiënt overleed aan zijn hart, niet-TV-MI, en een revascularisatie; daarom geldt n = 32 voor die parameters en n = 31 voor de overige parameters.

†TVR omvat TVR/niet-TLR en TLR

‡Alle revascularisatie omvat patiënten met TLR, TVR en niet-TVTR

Table 6: Beoordeeld overliden, hartinfarct, coronaire revascularisatie en stent-trombose tot 24 maanden, PP-populatie

Klinisch eindpunt-gebeurtenis	Kale ballon, N=28 patiënten	Paclitaxel-		
		(n)* deklaag ballon, N=30 patiënten	(n)* p-waarde	
Gebeurtenissen gedurende 6 maanden				
Alle voorvallen van stent-trombose	0	28	30	-
Alle sterfgevallen	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30 1,0
Cardiologisch	0	28	1 (3,3%)	30 1,0
Niet-cardiologisch	1 (3,6%)	28	0	30 0,48
Alle MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30 0,61
Doelvat MI	2 (7,1%)	28	0	30 0,23
Niet-doelvat MI	0	28	1 (3,3%)	30 1,0
Klinisch uitgevoerde TLR	9 (32,1%)	28	0	30 0,0006
Klinisch uitgevoerde TVR†	10 (35,7%)	28	0	30 0,0003
Alle revascularisaties‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30 0,04
Gebeurtenissen gedurende 12 maanden				
Alle voorvallen van stent-trombose	0	27	1 (3,6%)	28 1,0
Alle sterfgevallen	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29 1,0
Cardiologisch	0	27	2 (6,9%)	29 0,5
Niet-cardiologisch	1 (3,6%)	28	0	28 1,0
Alle MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29 1,0
Doelvat MI	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28 0,6
Niet-doelvat MI	0	27	1 (3,5%)	29 1,0
Klinisch uitgevoerde TLR	9 (33,3%)	27	0	28 0,0007
Klinisch uitgevoerde TVR†	10 (37,0%)	27	0	28 0,0003
Alle revascularisaties‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29 0,09
Gebeurtenissen gedurende 24 maanden				
Alle voorvallen van stent-trombose	0	27	1 (3,6%)	28 1,0
Alle sterfgevallen	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29 0,6
Cardiologisch	0	27	2 (6,9%)	29 0,5
Niet-cardiologisch	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27 1,0
Alle MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29 0,7
Doelvat MI	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28 0,4
Niet-doelvat MI	0	27	1 (3,6%)	28 1,0
Klinisch uitgevoerde TLR	9 (33,3%)	27	0	27 0,002
Klinisch uitgevoerde TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27 0,005
Alle revascularisaties‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28 0,09

Waarden zijn n(%)

* Aantal patiënten met beschikbare gegevens/meegerekend in de berekening. Bijvoorbeeld, bij de 12 maanden ratio's in de kale groep was één patiënt overleden (cardiologisch) voor 6 maanden, daarom geldt n = 27 behalve voor alle/niet-cardiologische sterfgevallen, daar geldt n = 28. Voor de 12 maanden ratio's van de deklaag-groep was er één patiënt zonder 12 maanden-controle en één patiënt overleed aan zijn hart, niet-TV-MI, en een revascularisatie; daarom geldt n = 29 voor die parameters en n = 28 voor de overige parameters.

†TVR omvat TVR/niet-TLR en TLR

‡Alle revascularisatie omvat patiënten met TLR, TVR en niet-TVTR

BENODIGDE MATERIALEN VOOR GEBRUIK MET ANGIOSCUPT®X KATHETER

WAARSCHUWING – Enkel items voor éénmalig gebruik toepassen. Niet hersteriliseren of hergebruiken.

- Femorale, brachiale of radiale voerkatheter (≥ 6F)
- Hemostatische klep
- Contrastvloeistof verdund 1:1 met normale zoutoplossing
- Steriele gehepariniseerde normale zoutoplossing
- 10cc en 20cc injectiespuiten voor spoelen en ballonvoorbereiding
- Opblaasapparaat (indeflator)
- 0,014" coronaire voerdraad

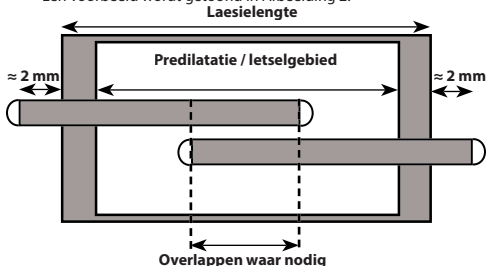
- Voerdraadbrenger
- Voerdraad aandrainmechanisme
- Radiografisch contrast
- Verdeelstuk (voor drukcontrole en injectie contrast), verlenging drukbuis

IX. GEBRUIKSAANWIJZINGEN

Vorbereiding en gebruik van de AngioSculpt®X katheter

Voor gebruik van de AngioSculpt®X katheter, controleert u zorgvuldig of de katheter heel is en onbeschadigd. Niet gebruiken indien de katheter gebogen is, geknakt is, er onderdelen missen of er andere schade is. Niet gebruiken indien de binnenverpakking open of beschadigd is.

1. Behandel patiënt van tevoren met geschikte dubbele antibloedplaatjetherapie, anti stollingsmiddel en coronaire vasodilator therapie in overeenstemming met het instituutprotocol voor percutane coronaire interventies.
2. Voer een coronair angiogram uit in het perspectief dat het beste de doellaesie toont voordat het apparaat wordt toegepast.
3. Plaats 0,014" coronaire voerdraad naar keuze achter de doellaesie.
4. Dilateer de laesie vooraf met een onbedekte standaard PTCA-ballon kleiner dan het referentievat.
5. Wanneer meerdere AngioSculpt®X katheters nodig zijn om de behandeling te voltooien, dan moeten de volgende AngioSculpt®X katheters minimale afmetingen bezitten en zo worden geplaatst dat de ballonnen overlappen waar nodig om de laesie te bedekken en de randen van de pre-dilatatiezone. De AngioSculpt®X katheter moet ongeveer 2 mm uitsteken proximaal en distaal vanaf de pre dilatatiezone. De dilatatiezone mag niet onnodig worden uitgerekt. Een voorbeeld wordt getoond in Afbeelding 2.



Afbeelding 2. Ballonnen zijn zo groot dat ze precies genoeg overlappen om de laesie goed te behandelen

6. Verwijder met steriele techniek een geschikte (≤ 1,0 x diameter referentievat (RVD)) AngioSculpt®X katheter uit de steriele verpakking en plaats op het steriele veld. **Let op: De AngioSculpt®X ballon dient voor gebruik waar mogelijk met droge steriele handschoenen te worden gehanteerd. Probeer contact met het bedekte ballongedeelte van de AngioSculpt®X katheter tijdens voorbereiding en plaatsing tot een minimum te beperken.**
7. Verwijder de stilet uit de voerdradlumen en de beschermhuis uit de ballon.
8. Inspecteer de katheter en controleer of alle onderdelen heel zijn.
9. Spoel de voerdradlumen met zoutoplossing en houd hierbij de ballon droog. **Let op: Dompel de AngioSculpt®X katheter niet onder in een zoutbad. Vervang apparaten waar de ballon in contact is geweest met vloeistoffen voor gebruik.**
10. Bevestig 20 cc injectiespuit met 2-3 cc radiografisch contrast aan de opblaasopening van de ballon.
11. Aspireer/verwijder lucht uit de katheterballonlumen met de 20 cc spuit met 2-3 cc radiografisch contrast en laat 30 seconden in 30 vacuüm.
12. Laat rustig het vacuüm los uit de 20 cc spuit en verwijder deze uit de opblaasopening van de ballon.
13. Bevestig het opblaasapparaat (indeflator), gevuld met 50:50 mengsel radiografisch contrast en normale zoutoplossing, aan de ballonopblaaspoort door een meniscus te maken. Zorg dat er geen luchtbelletjes in de lumen van de katheterballon komen.

14. Aspireer met het opblaasapparaat en zet vast in vacuüm.
OPMERKING: Alle lucht dient uit de ballon te zijn verwijderd en vervangen door contrastvloeistof voor plaatsing in het lichaam (herhaal stappen 11-14 indien nodig).

Let op: Om voor therapeutische afgifte te zorgen, de AngioSculpt®X katheter nooit opblazen voordat de doellaesie is bereikt.

15. Verplaats de AngioSculpt®X katheter over de coronaire voerdrad naar de doellaesie.

OPMERKING: Wanneer de katheter achter op de voerdrad wordt geplaatst dient de katheter te worden ondersteund, zodat de voerdrad niet in contact komt met de ballon. Verplaats de AngioSculpt®X katheter niet over het flappende deel van de voerdrad. Verplaats de katheter niet tenzij de ballon volledig leeg is onder vacuüm. Wanneer weerstand wordt gevoeld tijdens manipulatie, bepaal dan de oorzaak van de weerstand alvorens verder te gaan.

Let op: Om te zorgen voor goede medicijnafgifte, moet de AngioSculpt®X katheter efficiënt naar de doellocatie worden verplaatst en direct worden opgeblazen. Houd de ballon minimaal 30 seconden opgeblazen.

16. Plaats de ballon zo bij de laesie, dat er dekking is ten minste 2 mm proximale en distaal voorbij de randen van de predilatatie laesiezone, en blaas de ballon op tot de juiste druk (raadpleeg Richtlijntabel in de productverpakking).

17. Blaas de AngioSculpt®X ballon volgens onderstaand protocol op:
- 2 atmosfeer
 - Verhoog de inflatiedruk met 2 atmosfeer per 10-15 seconden tot het apparaat helemaal is opgeblazen
 - Kan worden opgeblazen tot een maximale druk < RBP naar inzicht van de arts (aan de hand van geschatte opgeblazen diameter van het apparaat bij gegeven druk)

18. Voer een coronair angiogram uit (in hetzelfde perspectief als stap 2) van de doellaesie na voltooiing van apparaatbehandeling.

19. Om de AngioSculpt®X katheter te verwijderen, geef negatieve druk op het opblaasapparaat en controleer of de ballon helemaal leeg is. de katheter dient te worden teruggetrokken door enkel de hypotube schacht vast te pakken.

OPMERKING: Draai de katheterschacht nooit meer dan 180 graden wanneer de punt vast zit. raai de Luer-aansluiting nooit meer dan vijf (5) slagen tijdens gebruik. Kathetermanipulatie, inclusief vooruit en achteruit verplaatsen, dient plaats te vinden door de katheterschacht vast te pakken.

20. Inspecteer alle onderdelen om te controleren of de katheter heel is. Volg institutionele procedures voor verwijdering van bio gevaarlijke stoffen. Wanneer een fout optreedt of defecten worden gevonden, spoel dan de voerdradlumen en reinig de buitenkant van de katheter met zoutoplossing, bewaar de katheter in een verzegelde bio zak en neem contact op met Spectranetics of de EG Gemachtigde vertegenwoordiger voor verdere instructies.

OPMERKING: Wanneer mogelijk moet de AngioSculpt®X katheter de laatste behandeling van het bloedvat zijn.

21. Verwijder de coronaire voerdrad en voer een coronaire angiografie uit (in hetzelfde perspectief als stap 2) van de doellaesie na voltooiing van alle interventies.

22. Verwijder alle katheters en beheer de slagaderlijke toegangsoening volgens institutioneel protocol.

X. BEPERKTE FABRIEKSGARANTIE

De fabrikant garandeert dat de AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA Scoring Balloon Catheter vrij is van defecten in materialen en vakmanschap bij gebruik voor de aangegeven "Te gebruiken voor" datum en wanneer de verpakking ongeopend en onbeschadigd is direct voor gebruik. De aansprakelijkheid van de fabrikant onder deze garantie is beperkt tot vervanging of vergoeding van de aankoopprijs van een defecte AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA. De fabrikant is niet aansprakelijk voor onbedoelde, speciale of gevolgschade door gebruik van de AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA. Schade aan de AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA door misbruik, aanpassing, onjuist bewaren of hanteren, of enige andere fout bij het volgen van deze Gebruiksaanwijsting maakt deze beperkte garantie ongeldig. **DEZE BEPERKTE GARANTIE VERVANGT UITDRUKKELIJK ALLE**

ANDERE GARANTIES, UITDRUKKELIJK OF IMPLICIET, WAARONDER DE GÉIMPliceerde Garantie van Verhandelbaarheid of Geschiktheid voor een bepaald doel. Geen enkele persoon of entiteit, waaronder de geautoriseerde vertegenwoordiger of wederverkoper van de fabrikant, is bevoegd om deze beperkte garantie te verlengen of uit te breiden en geen enkele poging hiertoe is afdwingbaar jegens de fabrikant.

AngioSculpt®X Cateter de Balão Promotor de Sulcos (Scoring) para Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea (PTCA) Sistema de Administração de Troca Rápida (Rapid exchange; RX)

Portuguese / Português

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

LEIA ATENTAMENTE TODAS AS INSTRUÇÕES ANTES DE UTILIZAR. O INCUMPRIMENTOS DE TODAS AS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES PODE RESULTAR EM COMPLICAÇÕES.

NOTA: Estas instruções aplicam-se a todos os diâmetros e comprimentos de balão.

ESTÉRIL: Esterilizado com óxido de etileno. **Não pirogênico. Não utilizar se a embalagem estiver aberta ou danificada.**

CONTEÚDO: Um (1) Cateter de Balão Promotor de Sulcos Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X.

ARMAZENAMENTO: Conservar num local seco, escuro e fresco.

I. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

1. Descrição do Cateter para PTCA

O Cateter de Balão Promotor de Sulcos Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X é um cateter convencional para PTCA com um balão promotor de sulcos (scoring balloon) perto da extremidade distal. A extremidade distal do cateter possui um balão convencional constituído por uma mistura de nylon e um elemento "scoring" de nitinol com três suportes em espiral que se enrolam à volta do balão. Estes suportes geram concentrações focais de força de dilatação, que minimizam o deslizamento do balão e ajudam na expansão luminal de artérias com estenose. O balão promotor de sulcos é revestido com uma formulação especializada que inclui um fármaco anti-proliferação, o paclitaxel. O balão promotor de sulcos revestido por fármaco é concebido para se expandir até um diâmetro e comprimento especificados, a uma pressão definida. Marcadores radiopacos convencionais ajudam a posicionar o balão na estenose.

A Figura 1 mostra a secção distal do cateter com o balão promotor de sulcos. A extremidade proximal do balão é ligada a um canal de enchimento do balão.

O produto é fornecido numa plataforma de administração de troca rápida (rapid exchange; RX), e está disponível com diâmetros de balão de 2,0 - 3,5 mm em incrementos de 0,5 mm, e com comprimentos de balão promotor de sulcos de 10, 15 e 20 mm. O comprimento do cateter é aproximadamente 137 cm e é compatível com fios guia de 0,014 polegadas e cateteres guia 6F. O cateter é fornecido estéril e destina-se a utilização única.

Figura 1: Secção Distal do Cateter Balão Promotor de Sulcos Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X



2. Descrição do Revestimento Medicamentoso

O revestimento medicamentoso é uma formulação não polimérica, que consiste em paclitaxel como ingrediente farmacêutico ativo e ácido nordihidroguaiarético (NDGA) como excipiente. O revestimento cobre a superfície de trabalho do balão, parte dos cones do balão, e o elemento "scoring" do cateter AngioSculpt®X com uma concentração média superficial de 3µg/mm². A característica funcional chave da formulação é permitir a libertação de paclitaxel para o tecido da parede vascular durante o enchimento.

II. INDICAÇÕES

O Cateter Promotor de Sulcos Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X é indicado para o tratamento de estenose hemodinamicamente significativa da artéria coronária, incluindo reestenose in-stent, com o propósito de melhorar a perfusão do miocárdio.

III. CONTRAINDICAÇÕES

O cateter AngioSculpt®X não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Lesões coronárias consideradas inadequadas para tratamento por revascularização percutânea.
- Espasmo da artéria coronária na ausência de estenose significativa.
- Doentes com hipersensibilidade conhecida ao paclitaxel ou a compostos relacionados do grupo do paclitaxel.
- Doentes que não podem receber a terapia antiagregante plaquetária e/ou anticoagulante recomendada
- Mulheres que estão a amamentar, grávidas ou que pretendem engravidar, ou homens que pretendem ter filhos.

IV. ADVERTÊNCIAS

- Para reduzir o potencial de danificação dos vasos, o diâmetro de enchimento do balão deve ser aproximadamente igual ao diâmetro do vaso imediatamente proximal e distal à estenose.
- A realização de PTCA em doentes que não são candidatos aceitáveis para cirurgia de revascularização miocárdica por ponte de safena aorto-coronária requer uma análise cuidadosa, incluindo a possibilidade de suporte hemodinâmico durante a PTCA, uma vez que o tratamento desta população de doentes acarreta um risco especial.
- Quando o cateter é exposto ao sistema vascular, deve ser manipulado sob observação fluoroscópica de alta qualidade. Não avançar ou retrair o cateter a menos que o balão esteja completamente esvaziado sob vácuo. No caso de se deparar com resistência durante a manipulação, determinar a causa da resistência antes de prosseguir.
- Não exceder a pressão de ruptura nominal (PRN) durante o enchimento do balão. A PRN baseia-se em resultados de testes in vitro. Pelo menos 99,9% dos balões (com 95% de confiança) não vão rebentar a uma pressão igual ou inferior à sua PRN. A utilização de um dispositivo de monitorização da pressão é recomendado para evitar a ocorrência de sobrepressurização.
- O procedimento de PTCA só deve ser realizado em hospitais onde uma cirurgia de emergência de revascularização miocárdica por ponte de safena aorto-coronária possa ser realizada rapidamente, em caso de ocorrência de potenciais lesões cardiovasculares ou de complicações potencialmente fatais.
- Utilizar apenas o meio de enchimento do balão recomendado. Nunca utilizar ar ou qualquer meio gasoso para insuflar o balão.
- Proceder com cautela durante a utilização do cateter AngioSculpt®X num stent recém-implantado. O cateter AngioSculpt®X não foi testado em estudos clínicos para pós-dilatação de stents ou em lesões distais em relação a stents recém-implantados.
- Utilizar o dispositivo antes da data de validade especificada na embalagem.

V. PRECAUÇÕES

- Não mergulhar o cateter AngioSculpt®X num banho de solução salina. O contacto com fluidos antes da inserção pode comprometer a administração terapêutica do fármaco. De forma a assegurar a distribuição terapêutica do fármaco, substituir qualquer dispositivo em que o balão tenha entrado em contacto com fluidos antes da utilização.
- O cateter AngioSculpt®X deve ser manuseado com luvas estéreis secas sempre que possível antes da sua utilização. Deverá existir cuidado para minimizar o contacto com a parte revestida do balão do cateter AngioSculpt®X durante a preparação e inserção.
- Para assegurar a distribuição terapêutica do fármaco:
 - Nunca insuflar o cateter AngioSculpt®X antes de alcançar a lesão-alvo.
 - O cateter AngioSculpt®X deve ser avançado para o local-alvo de uma forma eficiente (i.e. ≤ 3 minutos) e imediatamente insuflado.
- Manter o enchimento do balão durante pelo menos 30 segundos.
- Deve ser realizada uma pré-dilatação da lesão com um balão convencional para PTCA sem revestimento.
- Avançar e retrair o cateter AngioSculpt®X sempre debaixo de pressão negativa. Sempre que possível, o cateter AngioSculpt®X deve ser o tratamento final do vaso.

- O cateter AngioSculpt®X destina-se ao tratamento de uma única lesão num único doente; não reutilizar o cateter AngioSculpt®X para dilatar lesões adicionais.
- Antes da angioplastia, examinar o cateter para verificar a sua funcionalidade, integridade, e para garantir que o tamanho e comprimento são adequados para a lesão específica na qual será utilizado.
- O cateter AngioSculpt®X só deve ser utilizado por pessoal médico treinado na realização de angioplastia coronária transluminal percutânea.
- Terapia dupla de antiagregantes plaquetários apropriada, anticoagulantes e vasodilatadores coronários deve ser administrada antes, durante e após o tratamento com o cateter AngioSculpt®X. Terapia com antiagregantes plaquetários durante menos de 3 meses após o tratamento com o cateter AngioSculpt®X não foi estudada; os doentes no primeiro estudo em humanos receberam terapia dupla com antiagregantes plaquetários, consistindo em aspirina mais clopidogrel ou ticlopidina durante pelo menos 3 meses após o tratamento com o cateter AngioSculpt®X.
- Não rodar a haste do cateter em mais de 180 graus quando a extremidade se encontra constrangida.
- Não rodar o eixo luer do cateter em mais de cinco (5) voltas durante a utilização.
- Não avançar ou retrair o cateter AngioSculpt®X sobre a parte flexível do fio guia.
- A manipulação do cateter, incluindo avanço e retração, devem ser realizados agarrando o eixo do hipotubo.
- No caso de sentir uma resistência fora do comum quando o cateter está a ser manipulado, ou se suspeitar que o fio guia está dobrado, remover cuidadosamente todo o sistema de cateter (o cateter AngioSculpt®X e o fio guia dirígivel) como uma só unidade.
- Se a orientação fluoroscópica indicar que o cateter AngioSculpt®X já avançou para além da extremidade do fio guia, retrair o cateter e voltar a introduzir o fio antes de avançar novamente.
- Não se recomenda a utilização do cateter AngioSculpt®X em conjunto com outros balões revestidos por fármaco ou stents de eluição de medicamentos para tratar a mesma lesão durante o mesmo procedimento ou num prazo de até 90 dias. A segurança de combinações de diferentes produtos de dispositivos medicamentosos não foi avaliada.
- NÃO reesterilizar nem reutilizar este dispositivo; tais ações podem comprometer o desempenho do dispositivo e aumentar o risco de contaminação cruzada devido a reprocessamento inadequado.
- A reutilização deste dispositivo de utilização única pode causar lesões graves ou a morte do doente e anula os direitos de garantia do fabricante.

VI. INFORMAÇÃO SOBRE O MEDICAMENTO

Mecanismo de Ação

O revestimento do Cateter de Balão Promotor de Sulcos Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X contém paclitaxel, um agente farmacêutico anti-proliferação que se liga especificamente a microtúbulos promovendo a sua estabilização. Ao bloquear a despolimerização dos microtúbulos, o paclitaxel afeta a inibição das células do músculo liso e a proliferação e migração de fibroblastos, bem como a secreção da matriz extracelular. A combinação destes efeitos resulta numa inibição da hiperplasia da neointima e, por conseguinte, impede a ocorrência de reestenose.

Farmacocinética

O nível máximo de paclitaxel no plasma medido após 10 minutos no modelo porco foi 4,6 ng/mL, o que é significativamente inferior ao nível de mielosupressão de ≥ 85 ng/mL. Após 24 horas, o nível de paclitaxel no plasma caiu para menos de 0,4 ng/mL. O excipiente NDGA não foi detetado no plasma (LQ: 2 ng/mL). Os níveis máximos observados e a exposição total no soro do cateter AngioSculpt®X são, portanto, cerca de 50 a 200 vezes menores do que os descritos para paclitaxel farmacêutico (perfusão de 3h, folheto informativo de Taxol™; T1/2 = 12,1 a 20,2 horas, C_{max} = 2170 a 3650 ng/mL, e AUC = 7952 a 15007 ng·h/mL). Após 10 minutos, os níveis de paclitaxel nos tecidos da lesão-alvo atingiram 7,1% da dose nominal do fármaco, ou 142 ng/mg. Entre os dias 1 e 28, o nível no tecido estabilizou em 1,1% da dose nominal do fármaco, ou 15 ng/mg. A concentração média de paclitaxel nas artérias coronárias foi aproximadamente 10 μ M, que se encontra dentro da

gama de concentrações de paclitaxel (0,1 a 10 µM/L) que se sabe inibir a proliferação de células do músculo liso arterial humano (Axel et al., 1997). O excipiente NDGA não foi detetado na parede da artéria.

Interações Medicamentosas

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas com avaliação por pares para avaliar o cateter AngioSculpt®X. Assim, as instruções de utilização de todas as terapias medicamentosas concomitantes devem ser consultadas relativamente a interações com paclitaxel. Durante a utilização do cateter AngioSculpt®X num doente que está a tomar um medicamento com interações conhecidas com o paclitaxel, ou durante a iniciação de uma terapia medicamentosa num doente que foi submetido recentemente a tratamento com o cateter AngioSculpt®X, é necessário considerar o potencial de interações medicamentosas, tanto locais como sistémicas. O paclitaxel é metabolizado pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, e é um substrato da glicoproteína-P. Os agentes que competem com, ou inibem, estas isoenzimas podem levar a um aumento dos níveis de paclitaxel. Recomenda-se precaução durante a administração de paclitaxel com substratos ou inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, especialmente quando não existem dados clínicos de confiança para descrever os efeitos das interações medicamentosas.

Carcinogenicidade, Genotoxicidade e Toxicidade Reprodutiva

Não se encontram publicados estudos a longo prazo em animais onde o potencial carcinogénico do paclitaxel tenha sido avaliado. Igualmente, não existem estudos adequados e bem controlados sobre os efeitos do paclitaxel em mulheres grávidas ou em homens que pretendem ter filhos. O mecanismo de ação do paclitaxel envolve uma interferência com a proliferação celular através da estabilização dos microtúbulos, o que pode resultar na perda de cromossomas durante a divisão celular. Embora o paclitaxel não se tenha revelado mutagénico no teste de Ames ou nos ensaios de CHO/HGPRT e de salmonela, foi demonstrado que esta ação indireta causa fragmentação do ADN em ensaios de genotoxicidade de micronúcleos in vitro e in vivo. O paclitaxel foi também descrito como causando aberrações cromossómicas em linfócitos humanos primários. O médico assistente deve pesar os potenciais benefícios médicos do cateter AngioSculpt®X contra estes potenciais riscos genotóxicos e reprodutivos.

VII. EFEITOS ADVERSOS

Os possíveis efeitos adversos incluem, mas não estão limitados a, os seguintes:

<ul style="list-style-type: none"> • Morte • Ataque cardíaco (enfarte agudo do miocárdio) • Oclusão total da artéria coronária tratada • Dissecção, perfuração, rutura ou lesão da artéria coronária • Tamponamento cardíaco • Refluxo lento/inexistente do vaso tratado • Revascularização miocárdica por ponte de safena aorto-coronária (CABG) • Intervenção percutânea coronária de emergência • AVC/Acidente vascular cerebral • Pseudoaneurisma • Reestenose do vaso dilatado • Angina instável • Tromboembolismo ou retenção de componentes do dispositivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Ritmo cardíaco irregular (arritmias, incluindo arritmias ventriculares potencialmente fatais) • Pressão arterial baixa (hipotensão)/elevada (hipertensão) grave • Espasmo da artéria coronária • Hemorragia ou hematoma • Necessidade de transfusão de sangue • Reparação cirúrgica do local de acesso vascular • Criação de um caminho para o fluxo de sangue entre a artéria e a veia na virilha (fístula arteriovenosa) • Reações medicamentosas, reações alérgicas ao meio de contraste de raio-X • Infecção • Reação alérgica ao revestimento medicamentoso
--	---

Podem existir outros acontecimentos adversos potenciais que sejam imprevisíveis à data atual.

VIII. RESUMO DO ESTUDO CLÍNICO

Estudo Clínico Multicêntrico, Primeiro em Humanos DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO

PATENT-C foi o primeiro estudo em humanos, multicêntrico, controlado, aleatorizado, em dupla ocultação e prospetivo, que comparou o novo balão promotor de sulcos revestido por paclitaxel AngioSculpt com outros balões idênticos sem revestimento já disponíveis comercialmente, em doentes com reestenose significativa (≥70%) da artéria coronária in-stent de metal não revestido. O estudo avaliou a eficácia, segurança e tolerância aguda de balões AngioSculpt revestidos por paclitaxel na inibição da reestenose de stent metálico não revestido (bare metal stent; BMS).

Foram inscritos 61 doentes no total em cinco centros clínicos: 4 centros na Alemanha e 1 no Brasil. Trinta e três pacientes foram distribuídos aleatoriamente para o grupo de balão revestido por paclitaxel e 28 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para o grupo de controlo sem revestimento. O seguimento requerido pelo protocolo incluiu uma angiografia coronária quantitativa (QCA), realizada 6 meses após o procedimento indexado, e acompanhamento clínico aos 30 dias e 6, 12 e 24 meses após o procedimento indexado.

Um laboratório central independente realizou, com ocultação, a análise QCA de todos os filmes para o procedimento de intervenção, bem como de todas as angiografias de seguimento aos 6 meses, seguimento da revascularização da lesão-alvo até 6 meses, e de outras angiografias não programadas ou novas intervenções até 6 meses. Além disso, um Comité de Acontecimentos Clínicos (CEC) independente adjudicou, com ocultação, todas as mortes; enfartes do miocárdio; revascularizações da lesão-alvo e dos vasos-alvo; e falhas do dispositivo.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi demonstrar uma redução da perda luminal tardia (LLL) no segmento, no grupo de balão revestido em comparação com o grupo sem revestimento aos 6 meses, por análise QCA. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram o sucesso do procedimento, acontecimentos adversos cardíacos graves (MACE) ao longo de 6 meses, e os parâmetros de avaliação clínicos individuais de morte, trombose de stent, enfarte do miocárdio e revascularização coronária ao longo de 6 meses. Adicionalmente, os doentes foram seguidos durante 12 meses relativamente aos mesmos parâmetros de avaliação clínicos individuais de morte, trombose de stent, enfarte do miocárdio e revascularização coronária, de forma a avaliar a segurança a longo prazo.

Os resultados foram analisados numa base de intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP). A população ITT foi composta por doentes agrupados de acordo com a atribuição de aleatorização, independentemente do tratamento realmente recebido. A população PP foi composta por doentes agrupados de acordo com o tratamento realmente recebido. Todos os 28 doentes (e 30 lesões) distribuídos aleatoriamente para o grupo sem revestimento, foram tratados com sucesso com um dispositivo AngioSculpt sem revestimento, e foram elegíveis para entrar nas análises ITT e PP. Uma vez que 3 doentes no grupo com revestimento não receberam tratamento com um AngioSculpt revestido, 3 dos 33 doentes e lesões na população ITT com revestimento foram excluídos da população PP, restando 30 doentes/lesões na população PP.

PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO PRIMÁRIO DA EFICÁCIA

Perda Luminal Tardia aos 6 Meses

O ensaio PATENT-C atingiu o parâmetro de avaliação primário do estudo relativamente a LLL no segmento (calculado como a diferença entre o diâmetro luminal mínimo [MLD] no segmento medido por angiografia após o procedimento e aos 6 meses de seguimento), avaliado por QCA. A LLL aos 6 meses para o balão sem revestimento foi 0,48 ± 0,51 para ambas as análises ITT e PP em comparação com 0,17 ± 0,40 (p = 0,01) e 0,12 ± 0,26 (p = 0,009) nos grupos com revestimento ITT e PP, respetivamente (Tabela 1).

Tabela 1: LLL aos 6 Meses de Seguimento por QCA (População ITT e PP)

População	Lesões disponíveis para análise	Balão Sem Revestimento	Balão Com Revestimento de Paclitaxel	Valor-p
		27 sem	27 com	
LLL no segmento, mm	ITT	revestimento/ 0,48 ± 0,51*	0,17 ± 0,40*	0,01
	PP	revestimento/ 0,48 ± 0,51*	0,12 ± 0,26*	

* Os valores são médias ± DP

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO SECUNDÁRIOS E VIGILÂNCIA CONTÍNUA DA SEGURANÇA

Sucesso do Procedimento

De acordo com o protocolo, que definiu o sucesso do procedimento como < 50% no diâmetro da estenose (através de análise pelo Laboratório Central) e ausência de MACE com hospitalização, os três doentes nos quais não foi possível atravessar/avançar um AngioSculpt até à lesão, foram considerados falhas do dispositivo, mas não do procedimento. Além disso, uma vez que o protocolo indicava que a taxa de sucesso do procedimento é calculada como o número de doentes que tiveram sucesso do procedimento, dividido pelo número total de doentes tratados com o dispositivo AngioSculpt revestido por fármaco, os 3 doentes que não foram tratados com um dispositivo AngioSculpt foram retirados do cálculo da taxa de sucesso do procedimento. A taxa de sucesso foi portanto 100% no grupo com revestimento medicamentoso e 92,6% no grupo de balão sem revestimento. A fonte de falha no grupo sem revestimento incluiu um doente que sofreu um MACE no hospital e outro doente com > 50% de diâmetro final residual de estenose por QCA. As taxas de sucesso são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Taxa de Sucesso do Procedimento

Taxa de Sucesso do Procedimento	Balão Sem Revestimento	Balão Com Revestimento de Paclitaxel	Valor-p
Taxa de sucesso, doentes com sucesso/totais tratados com o dispositivo AngioSculpt (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Os valores são n (%), * Angiograma indisponível para um doente no grupo sem revestimento, e portanto o sucesso do procedimento não pode ser aferido com certeza; por conseguinte, N = 27 doentes.

MACE até 6 Meses

MACE adjudicados foram definidos como morte cardíaca, EM do vaso-alvo, ou revascularização da lesão-alvo (TLR) orientada clinicamente ao longo de 6 meses. As taxas de MACE foram calculadas pela contagem de um tipo de acontecimento por doente: após um doente atingir um parâmetro de avaliação, acontecimentos subsequentes do mesmo parâmetro de avaliação não foram contabilizados para o mesmo doente. Ao longo de 6 meses após o procedimento indexado, a taxa cumulativa de MACE foi 32,1% no grupo sem revestimento e 6,1% no grupo com revestimento. A taxa de EM de vaso-alvo (TV-MI) foi 7,1% no grupo sem revestimento, e zero no grupo com revestimento. A taxa de TLR orientada clinicamente foi 32,1% no grupo sem revestimento, em comparação com 3% no grupo com revestimento. Nenhum doente morreu de causas cardíacas no grupo sem revestimento, e 1 doente (3%) no grupo com revestimento sofreu morte cardíaca. A morte cardíaca no doente com revestimento foi considerada como sendo decorrente de EM de um vaso não-alvo, resultando de uma não TVR realizada no dia anterior à morte. A Tabela 3 e a Tabela 4 resumem as taxas de MACE até 6 meses após o procedimento nas populações ITT e PP.

Tabela 3: Parâmetro de avaliação secundário de MACE aos 6 meses de seguimento, população ITT

Ocorrência do Parâmetro de Avaliação Secundário	Balão Sem Revestimento, N= 28 doentes	Balão Com Revestimento de Paclitaxel, N= 33 doentes	Valor-p
Qualquer MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Morte Cardíaca	0	1 (3,0%)	1,0
EM de Vaso-Alvo	2* (7,1%)	0	0,21
TLR orientada clinicamente	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Os valores são n (%), * Um doente no grupo sem revestimento sofreu dois TV-MI e uma TLR, mas é contabilizado como tendo atingido os parâmetros de avaliação uma vez, de acordo com a convenção usual.

Tabela 4: Parâmetro de avaliação secundário de MACE aos 6 meses de seguimento, população PP

Ocorrência do Parâmetro de Avaliação Secundário	Balão Sem Revestimento, N= 28 doentes	Balão Com Revestimento de Paclitaxel, N = 30 doentes	Valor-p
Qualquer MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Morte Cardíaca	0	1 (3,3%)	1,0
EM de Vaso-Alvo	2* (7,1%)	0	0,23
TLR orientada clinicamente	9* (32,1%)	0	0,0006

Os valores são n (%), * Um doente no grupo sem revestimento sofreu dois TV-MI e uma TLR, mas é contabilizado como tendo atingido os parâmetros de avaliação uma vez, de acordo com a convenção usual.

Parâmetros de Avaliação Clínicos Individuais aos 6 Meses

Todos os doentes foram seguidos relativamente aos parâmetros de avaliação clínicos individuais de trombose de stent (ocorrência e tempo), morte (cardíaca/não cardíaca), EM (vaso-alvo ou qualquer enfarte), e revascularização repetida (TLR orientada clinicamente, TVR orientada clinicamente, qualquer revascularização) ao longo de 6 meses. As taxas de parâmetros de avaliação clínicos individuais foram calculadas contando um acontecimento de cada tipo por doente; uma vez. Não ocorreram casos de trombose de stent em ambos os grupos. Para além da morte cardíaca observada na secção anterior (MACE ao longo de 6 meses), um doente no grupo sem revestimento sofreu morte não cardíaca (análises ITT e PP). As taxas de EM foram semelhantes em ambos os grupos. A taxa de TVR orientada clinicamente foi 35,7% no grupo sem revestimento, incluindo 9 doentes (32,1%) que também atingiram o parâmetro de avaliação de TLR orientada clinicamente (ITT e PP). No grupo sem revestimento, um doente sofreu uma TLR orientada clinicamente (e portanto também TVR) na análise ITT. Uma vez que este doente não foi incluído na população PP devido a não ter recebido um AngioSculpt revestido por fármaco, nenhum doente no grupo com revestimento da população PP sofreu uma TVR ou TLR orientada clinicamente. As taxas de parâmetros de avaliação clínicos individuais ao longo de 6 meses são apresentadas nas Tabelas 5 e 6, que resumem os acontecimentos até 12 meses.

Qualquer Morte, Qualquer Enfarte do Miocárdio, Revascularização Coronária e Trombose de Stent até 24 meses

Embora não faça parte da análise formal de parâmetros de avaliação secundários, todos os doentes foram também seguidos relativamente a morte, EM, revascularização coronária e trombose de stent ao longo de 24 meses, como parte da vigilância de segurança a decorrer. Entre os meses 6 e 12 de seguimento, um doente no grupo com revestimento morreu, decorrente de TV-MI e possível trombose de stent (TS) muito tardia. A morte cardíaca neste doente foi classificada como não estando relacionada com o dispositivo ou procedimento em estudo de acordo com a avaliação do investigador, e tal foi confirmado pelo CEC. O CEC realizou uma determinação adicional de possível TS muito tardia e TV-MI como medida conservadora, na base de que não existia documentação fonte suficiente para excluir esses eventos. Uma vez que a possível trombose de stent ocorreu > 1 ano após o procedimento indexado (1 ano e 3 dias depois), foi classificada como muito tardia de acordo com o documento de consenso ARC; no entanto, uma vez que ocorreu durante a janela de seguimento de 1 ano (12 ± 2 meses), foi incluída no cálculo da taxa de acontecimentos a 12 meses. As Tabelas 5 (ITT) e 6 (PP) resumem as taxas de acontecimentos até 24 meses de seguimento.

Tabela 5: Morte, Enfarte do Miocárdio, Revascularização Coronária e Trombose de Stent até 24 meses adjudicados, população ITT

Acontecimento de Parâmetro de Avaliação	Balão Sem Revestimento, (n)* N = 28 doentes	(n)*	Balão Com Revestimento de Paclitaxel, (n)* N = 33 doentes	(n)*	Valor-p
Acontecimentos ao Longo de 6 Meses					
Qualquer Trombose de Stent	0	28	0	33	-
Qualquer Morte	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Cardíaca	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Não Cardíaca	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Qualquer EM	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,61
EM de Vaso-Alvo	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
EM de Vaso Não-Alvo	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
TLR orientada clinicamente	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
TVR orientada clinicamente†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Qualquer revascularização‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Acontecimentos ao Longo de 12 Meses					
Qualquer Trombose de Stent	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Qualquer Morte	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Cardíaca	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Não Cardíaca	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Qualquer EM	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
EM de Vaso-Alvo	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
EM de Vaso Não-Alvo	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
TLR orientada clinicamente	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
TVR orientada clinicamente†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Qualquer revascularização‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Acontecimentos ao Longo de 24 Meses					
Qualquer Trombose de Stent	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Qualquer Morte	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Cardíaca	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,5
Não Cardíaca	3 (11,1%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Qualquer EM	0	27	2 (6,3%)	32	0,7
EM de Vaso-Alvo	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
EM de Vaso Não-Alvo	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	1,0
TLR orientada clinicamente	12 (44,4%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
TVR orientada clinicamente†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Qualquer revascularização‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Os valores são n (%)

* Número de doentes com dados disponíveis/em denominador para cálculo. Por exemplo, nas taxas a 12 meses do grupo sem revestimento, um doente faleceu (morte cardíaca) antes do seguimento de 6 meses, portanto n = 27 exceto para qualquer morte/morte não cardíaca, onde n = 28. Para as taxas a 12 meses do grupo com revestimento, existe um doente sem seguimento a 12 meses e um outro doente com morte cardíaca, não TV-MI, e qualquer revascularização; portanto, n = 32 para esses parâmetros e n = 31 para os restantes parâmetros.

†TVR incluiu TVR/não-TLR e TLR

‡Qualquer revascularização incluiu doentes com TLR, TVR, e não-TV

Tabela 6: Morte, Enfarte do Miocárdio, Revascularização Coronária e Trombose de Stent até 24 meses adjudicados, população PP

Acontecimento de Parâmetro de Avaliação	Balão Sem Revestimento, (n)* N = 28 doentes	(n)*	Balão Com Revestimento de Paclitaxel, (n)* N = 30 doentes	(n)*	Valor-p
Acontecimentos ao Longo de 6 Meses					
Qualquer Trombose de Stent	0	28	0	30	-
Qualquer Morte	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Cardíaca	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Não Cardíaca	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Qualquer EM	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
EM de Vaso-Alvo	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
EM de Vaso Não-Alvo	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
TLR orientada clinicamente	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
TVR orientada clinicamente†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Qualquer revascularização‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Acontecimentos ao Longo de 12 Meses					
Qualquer Trombose de Stent	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Qualquer Morte	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Cardíaca	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Não Cardíaca	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Qualquer EM	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
EM de Vaso-Alvo	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
EM de Vaso Não-Alvo	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
TLR orientada clinicamente	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
TVR orientada clinicamente†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Qualquer revascularização‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Acontecimentos ao Longo de 24 Meses					
Qualquer Trombose de Stent	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Qualquer Morte	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Cardíaca	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Não Cardíaca	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Qualquer EM	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
EM de Vaso-Alvo	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
EM de Vaso Não-Alvo	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
TLR orientada clinicamente	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
TVR orientada clinicamente†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Qualquer revascularização‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Os valores são n (%)

* Número de doentes com dados disponíveis/em denominador para cálculo. Por exemplo, nas taxas a 12 meses do grupo sem revestimento, um doente faleceu (morte cardíaca) antes do seguimento de 6 meses, portanto n = 27 exceto para qualquer morte/morte não cardíaca, onde n = 28. Para as taxas a 12 meses do grupo com revestimento, existe um doente sem seguimento a 12 meses e um outro doente com morte cardíaca, não TV-MI, e qualquer revascularização; portanto, n = 29 para esses parâmetros e n = 28 para os restantes parâmetros.

†TVR incluiu TVR/não-TLR e TLR

‡Qualquer revascularização incluiu doentes com TLR, TVR, e não-TV

MATERIAIS NECESSÁRIOS PARA UTILIZAÇÃO COM O CATETER ANGIOSCLPT*^X

ADVERTÊNCIA - Utilize apenas itens de utilização única. Não reesterilizar ou reutilizar.

- Cateter guia femoral, braquial ou radial (≥ 6F)
- Válvula hemostática
- Meio de contraste diluído 1:1 em solução salina normal
- Solução salina estéril normal com heparina
- Seringas de 10cc e 20cc para lavagens e preparação do balão
- Dispositivo de enchimento (indeflator)
- Fio guia coronário de 0,014"

- Introdutor de fio guia
- Dispositivo de torque de fio guia
- Contraste radiográfico
- Coletor (para monitorização da pressão e injeção de contraste), tubagem de pressão extensível

IX. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Preparação e Utilização do Cateter AngioSculpt®X

Antes de utilizar o cateter AngioSculpt®X, examinar cuidadosamente para procurar sinais de danos e verificar a integridade do cateter. Não utilizar se o cateter tiver dobras, torções, componentes em falta ou outros danos. Não utilizar se a embalagem interna estiver aberta ou danificada.

1. Pré-medicar o doente com terapia dupla de antiagregantes plaquetários apropriada, anticoagulantes e vasodilatadores coronários, consistente com o protocolo institucional para intervenções coronárias percutâneas.
2. Fazer um angiograma coronário na visualização que melhor mostra a lesão-alvo antes da implantação do dispositivo.
3. Posicionar o fio guia coronário de 0,014" de preferência além da lesão-alvo.
4. Pré-dilatar a lesão com um balão convencional para PTCA sem revestimento, dimensionado para ser menor do que o vaso de referência.
5. No caso de serem necessários múltiplos cateteres AngioSculpt®X para completar o tratamento, os cateteres AngioSculpt®X utilizados em sequência devem ser minimamente dimensionados e posicionados de forma que os balões se sobreponham conforme necessário para cobrir a lesão e as margens do segmento de pré-dilatação. O cateter AngioSculpt®X deve-se estender aproximadamente 2 mm na direção proximal e distal do segmento de pré-dilatação. Deverá existir cuidado para não alargar desnecessariamente o segmento de dilatação inteiro. É mostrado um exemplo na Figura 2.

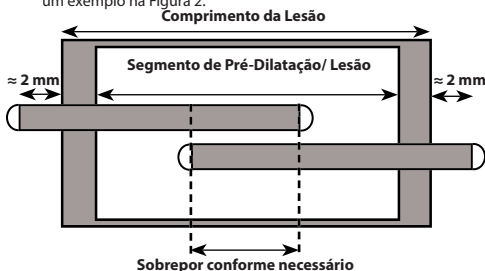


Figura 2. Os balões são dimensionados para se sobrepremem apenas o necessário para tratar a lesão de forma adequada

6. Utilizando uma técnica estéril, remover um cateter de dimensão adequada ($\leq 1,0x$ o diâmetro do vaso de referência (RVD)) AngioSculpt®da embalagem estéril e colocá-lo no campo estéril.

Atenção: O balão AngioSculpt®X deve ser manuseado com luvas estéreis secas sempre que possível antes da sua utilização. Deverá existir cuidado para minimizar o contacto desnecessário com a parte revestida do balão do cateter AngioSculpt®X durante a preparação e inserção.
7. Remover o estilete do lúmen do fio guia e a tubagem de proteção do balão.
8. Inspeccionar o cateter para garantir que todos os componentes estão intactos.
9. Lavar o lúmen do fio guia com solução salina, tendo cuidado para manter o balão seco.

Atenção: Não mergulhar o cateter AngioSculpt®X num banho de solução salina. Substituir qualquer dispositivo em que o seu balão tenha entrado em contacto com fluidos antes da utilização.
10. Fixar uma seringa de 20 cc cheia com 2-3 cc de contraste radiográfico à entrada de enchimento do cateter de balão.
11. Aspirar/remover o ar do lúmen do cateter de balão utilizando a seringa de 20 cc cheia com 3-2 cc de contraste radiográfico, e deixar em vácuo durante 30 segundos.

12. Remover gentilmente o vácuo da seringa de 20 cc e retirá-la da entrada de enchimento do balão.
13. Ligar o dispositivo de enchimento (indeflator), cheio com uma mistura 50:50 de contraste radiográfico e solução salina normal, à porta de enchimento do balão, criando um menisco. Evitar a introdução de bolhas de ar no lúmen do cateter de balão.
14. Aspirar utilizando o dispositivo de enchimento, fixando o vácuo.

NOTA: Todo o ar deve ser removido do balão e deslocado com meio de contraste antes da inserção no corpo (repetir os passos 11-14, caso necessário).

Atenção: De forma a garantir a administração terapêutica, nunca insuflar o cateter AngioSculpt®X antes de alcançar a lesão-alvo.
15. Avançar o cateter AngioSculpt®X ao longo do fio guia coronário até à lesão-alvo.

NOTA: Ao introduzir o cateter por trás sobre o fio guia, o cateter deve estar apoiado, garantindo que o fio guia não entra em contacto com o balão. Não avançar ou retrain o cateter AngioSculpt®X sobre a parte flexível do fio guia. Não avançar ou retrain o cateter a menos que o balão esteja completamente esvaziado sob vácuo. No caso de se deparar com resistência durante a manipulação, determinar a causa da resistência antes de prosseguir.

Atenção: De forma a garantir uma administração terapêutica apropriada, o cateter AngioSculpt®X deve ser avançado para o local-alvo de uma forma eficiente e imediatamente insuflado. Manter o enchimento do balão durante pelo menos 30 segundos.
16. Posicionar o balão relativamente à lesão, garantindo uma cobertura de pelo menos 2mm na direção proximal e distal além das margens do segmento de pré-dilatação da lesão, e insuflar o balão até à pressão adequada (o Quadro de Conformidade de referência é incluído na embalagem do produto).
17. Encher o balão AngioSculpt®X de acordo com o seguinte protocolo recomendado:
 - 2 atmosferas
 - Aumentar a pressão de enchimento em 2 atmosferas a cada 10-15 segundos até o dispositivo estar totalmente insuflado
 - Pode ser insuflado até uma pressão máxima < PNR a critério do médico (tendo em conta o diâmetro estimado do dispositivo insuflado a uma determinada pressão)
18. Fazer um angiograma coronário (na(s) mesma(s) visualização(ões) do passo 2) da lesão-alvo após a conclusão do tratamento com o dispositivo.
19. Para remover o cateter AngioSculpt®X, aplicar pressão negativa ao dispositivo de enchimento e confirmar que o balão está totalmente esvaziado. O cateter deve ser retirado agarrando apenas o eixo do hipotubo.

NOTA: Não rodar a haste do cateter em mais de 180 graus quando a extremidade se encontra constrangida. Não rodar o eixo luer do cateter em mais de cinco (5) voltas durante a utilização. A manipulação do cateter, incluindo avanço e retração, devem ser realizados agarrando o eixo do cateter.
20. Inspeccionar todos os componentes para garantir que o cateter está intacto. Seguir os procedimentos institucionais para a eliminação de riscos biológicos. Se o dispositivo apresentar um problema de funcionamento ou se for observado algum defeito durante a inspeção, lavar o lúmen do fio guia e limpar a superfície externa do cateter com solução salina, armazenar o cateter num saco de risco biológico selado, e entrar em contacto com a Spectranetics ou com o Representante Autorizado CE para obter mais instruções.

NOTA: Sempre que possível, o cateter AngioSculpt®X deve ser o tratamento final do vaso.
21. Remover o fio guia coronário e fazer um angiograma coronário (na(s) mesma(s) visualização(ões) do passo 2) da lesão-alvo após a conclusão de todas as intervenções.
22. Remover todos os cateteres e gerir o local de acesso arterial de acordo com o protocolo institucional.

X. GARANTIA LIMITADA DO FABRICANTE

O fabricante garante que o Cateter de Balão Promotor de Sulcos Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X não possui defeitos de material nem de fabrico quando utilizado até ao "Prazo de Validade" indicado e quando a embalagem se encontrar fechada e sem danos imediatamente antes da utilização. A responsabilidade do fabricante ao abrigo da presente garantia está limitada à substituição ou reembolso do valor de compra de qualquer Cateter Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X defeituoso. O fabricante não será responsabilizado por quaisquer danos acidentais, especiais ou indiretos que resultem da utilização do Cateter Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X. Quaisquer danos causados ao Cateter Revestido por Fármaco para PTCA AngioSculpt®X devido a má utilização, alteração, armazenamento ou manuseamento inadequado, bem como qualquer outra falha resultante do não cumprimento destas Instruções de Utilização, invalidam esta garantia limitada. **ESTA GARANTIA LIMITADA SUBSTITUI EXPRESSAMENTE TODAS AS OUTRAS GARANTIAS, EXPRESSAS OU IMPLÍCITAS, INCLUINDO A GARANTIA IMPLÍCITA DE COMERCIABILIDADE OU ADEQUAÇÃO A UM PROPÓSITO ESPECÍFICO.** Nenhuma pessoa ou entidade, incluindo qualquer representante ou revendedor autorizado do Fabricante, tem autoridade para prolongar ou aumentar esta garantia limitada, e qualquer suposta tentativa de o fazer não poderá ser aplicada ao Fabricante.

AngioSculpt®X καθετήρας με μπαλόνι βαθμονόμησης διαδερμικής διαφανοσκοπικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής (PTCA) επικαλυμμένου με φάρμακο

Σύστημα παράδοσης ταχείας ανταλλαγής (RX)

Greek / Ελληνικά

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΑ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗ ΧΡΗΣΗ. ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΠΟΥ ΔΕΝ ΤΗΡΗΣΘΟΥΝ ΟΙ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΗΜΕΙΩΘΟΥΝ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Οι συγκεκριμένες οδηγίες ισχύουν για όλες τις διαμέτρους και μήκη μπαλονιού.

ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗ: Αποστειρωμένο με αέριο αιθυλοξειδίου. Μη πυρογενές. Μην το χρησιμοποιήσετε σε περίπτωση που η συσκευασία είναι ανοικτή ή φθαρμένη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ: Ένας (1) καθετήρας AngioSculpt®X PTCA με μπαλόνι βαθμονόμησης επικαλυμμένο με φάρμακο.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ: Αποθηκεύεται σε ξηρό, σκοτεινό και δροσερό σημείο.

1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΥΣΚΕΥΗΣ

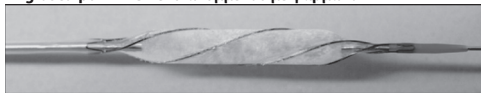
1. Περιγραφή καθετήρα PTCA

Ο καθετήρας AngioSculpt®X PTCA με μπαλόνι βαθμονόμησης επικαλυμμένο με φάρμακο είναι υπολοπιζόμενος καθετήρας PTCA με μπαλόνι βαθμονόμησης κοντά στο περιφερικό άκρο. Το περιφερικό άκρο του καθετήρα έχει συμβατικό μπαλόνι νάιλον υλικού και στοιχείο βαθμονόμησης νικελίου-τιτανίου με τρεις σπράλ αντηρίδες που τυλιγούνται γύρω από το μπαλόνι. Οι αντηρίδες σχηματίζουν εστιακές συγκεντρώσεις διαστολικής ισχύος, οι οποίες ελαχιστοποιούν την ολίσθηση του μπαλονιού και υποβοηθούν την επέκταση του αυλού στενωτικών αρτηριών. Το μπαλόνι βαθμονόμησης είναι καλυμμένο με ειδικό μείγμα που περιέχει αντιπλολλασιαστικό φάρμακο την πακλιταξέλη. Το καλυμμένο με φάρμακο μπαλόνι βαθμονόμησης είναι σχεδιασμένο έτσι ώστε να διευρύνεται σε καθορισμένη διάμετρο και μήκος, σε συγκεκριμένη πίεση. Συμβατικοί ακτινοσκοπικοί δείκτες βοηθούν την ορθή τοποθέτηση του μπαλονιού στη στένωση.

Το Σχήμα 1 απεικονίζει το περιφερικό τμήμα του καθετήρα με το μπαλόνι βαθμονόμησης. Το εγγύς άκρο του μπαλονιού συνδέεται σε κανάλι εμφύσησης μπαλονιού.

Το προϊόν παρέχεται σε πλατφόρμα παράδοσης ταχείας ανταλλαγής, και διατίθεται με διαμέτρους μπαλονιού 2,0 – 3,5 γλ. σε αυχτικά βήματα 0,5 γλ., μήκους μπαλονιού βαθμονόμησης 10, 15 και 20 γλ. Το μήκος του καθετήρα είναι περίπου 137 εκ. και είναι συμβατό με οδηγά καλώδια 0,014 ίντσας και οδηγούς καθετήρες 6F. Ο καθετήρας παρέχεται αποστειρωμένος και προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Εικόνα 1: Περιφερικό τμήμα καθετήρα με μπαλόνι βαθμονόμησης AngioSculpt®X PTCA επικαλυμμένου με φάρμακο



2. Περιγραφή φαρμακευτικής επικάλυψης

Η φαρμακευτική επικάλυψη είναι μη-πολυμερές μείγμα που αποτελείται από ενεργή ουσία πακλιταξέλη σε συνδυασμό με έκδοχο νορδιυδρογουαιετικό οξύ (NDGA). Η επικάλυψη καλύπτει την λειτουργική επιφάνεια του μπαλονιού, τμήμα των κώνων του μπαλονιού και το στοιχείο βαθμονόμησης του καθετήρα AngioSculpt®X, με μέση επιφανειακή συγκέντρωση στα 3μγ/γλ.². Το κυριότερο λειτουργικό χαρακτηριστικό του μείγματος είναι να επιτρέπει την απελευθέρωση πακλιταξέλης στους ιστούς του αγγειακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια της εμφύσησης.

II. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το επικαλυμμένο με φάρμακο μπαλόνι βαθμονόμησης AngioSculpt®X PTCA ενδείκνυται για τη θεραπεία αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, συμπεριλαμβανομένης της ενδοστεριατικής επαναστένωσης, με στόχο τη βελτίωση της μυοκαρδιακής έγχυσης.

III. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ο καθετήρας AngioSculpt®X δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τα παρακάτω:

- Αλλοιώσεις της στεφανιαίας αρτηρίας που δεν μπορούν να δεχθούν θεραπεία διαδερμικής επαναγγείωσης.
- Αγγειοσπαστική στηθάγχη εν τη απουσία σημαντικής στένωσης.
- Ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία στην πακλιταξέλη ή σε σκευάσματα που περιλαμβάνουν πακλιταξέλη.
- Ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν την ενδεικνυόμενη αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία.
- Γυναικείς που θηλάζουν, έγκυες ή γυναικείς που σχεδιάζουν να συλλάβουν ή άντρες που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν.

IV. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Για μείωση της πιθανότητας βλαβών στα αγγεία, η διογκωμένη διάμετρος του μπαλονιού θα πρέπει να προσεγγίζει τη διάμετρο του αγγείου μόλις εγγύτερα και απώτερα της στένωσης.
- Το PTCA σε ασθενείς που δεν είναι αποδοκίμο υποψήφιο για αορτοστεφανιαία παράκαμψη απαιτεί προσεκτική εξέταση, συμπεριλαμβανομένης πιθανής αιμοδυναμικής υποστήριξης κατά τη διαδικασία PTCA, δεδομένου ότι η θεραπεία του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών υποκρύπτει ιδιαίτερος κινδύνους.
- Όταν ο καθετήρας εισέλθει στο αγγειακό σύστημα, θα πρέπει να τυγχάνει χειρισμού μέσω υψηλής ποιότητας ακτινοσκοπικής παρακολούθησης. Μην προχωρήσετε ή αποσύρετε τον καθετήρα πριν ξεφουσκώσει τελείως το μπαλόνι σε κενό αέρα. Σε περίπτωση που δείτε αντίσταση κατά το χειρισμό, προσδιορίστε την αιτία που προκαλεί αντίσταση πριν συνεχίσετε.
- Μην υπερβείτε τον νομοστική πίεση διάρρηξης (RBP) κατά την εμφύσηση. Η RBP προσδιορίστηκε βάσει δοκιμών σε δοκιμαστικό σωλήνα. Τουλάχιστον στο 99,9 % των μπαλονιών (με ποσοστό βεβαιότητας 95 %) δεν θα σημειωθεί διάρρηξη στην ή κάτω από την RBP. Η χρήση συσκευής παρακολούθησης της πίεσης συνιστάται για πρόληψη της υπερσυμπίεσης.
- PTCA θα πρέπει να εκτελείται μόνο σε νοσοκομεία που είναι σε θέση να εκτελέσουν επείγουσα αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε περίπτωση που σημειωθεί καρδιαγγειακή βλάβη ή επιπλοκή απειλητική για τη ζωή.
- Χρησιμοποιείτε μόνο το ενδεικνυόμενο μέσο εμφύσησης του μπαλονιού. Ποτέ μην χρησιμοποιείτε αέρα ή άλλο αερώδες μέσο για εμφύσηση του μπαλονιού.
- Προχωρήστε με προσοχή όταν χρησιμοποιείτε τον καθετήρα AngioSculpt®X σε σπείρωμα που τοποθετήθηκε πρόσφατα. Ο καθετήρας AngioSculpt®X δεν έχει δοκιμαστεί για μετα-διάταση σπείρωματος, ή για αλλοιώσεις απομακρυσμένες από σπείρωματα που μόλις τοποθετήθηκαν, σε κλινικές μελέτες.
- Χρησιμοποιήστε τη συσκευή πριν από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

V. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- Μην βυθίσετε τον καθετήρα AngioSculpt®X σε φυσιολογικό ορό. Τυχόν επαφή του με υγρό προ της τοποθέτησης μπορεί να υποβαθμίσει την αποδέσμευση θεραπευτικής ουσίας. Για να διασφαλιστεί η αποδέσμευση θεραπευτικής ουσίας, αντικαταστήστε οποιαδήποτε συσκευή του μπαλόνι της οποίας ήρθε σε επαφή με υγρό προ της χρήσης.
- Η διαχείριση του καθετήρα AngioSculpt®X θα πρέπει να γίνεται με στεγνά αποστειρωμένα γάντια όπου είναι από εφικτό πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να ελαχιστοποιείται η οποιαδήποτε επαφή με το τμήμα του επικαλυμμένου μπαλονιού του καθετήρα AngioSculpt®X τόσο κατά την προετοιμασία, όσο και κατά τη διαδικασία εισαγωγής.
- Για να διασφαλιστεί η αποδέσμευση θεραπευτικής ουσίας:
 - Ποτέ μην προχωρείτε σε εμφύσηση του καθετήρα AngioSculpt®X πριν φτάσετε στην αλλοίωση-στόχο.
 - Ο καθετήρας AngioSculpt®X θα πρέπει να προωθείται στην περιοχή-στόχο με αποδοτικό τρόπο (π.χ. εντός ≤ 3 λεπτών), και να εκτελείται άμεσα η εμφύσηση.
- Η εμφύσηση του μπαλονιού θα πρέπει να διατηρείται για ελάχιστο 30 δευτερολέπτα.
- Θα πρέπει να εκτελείται προ-διάταση με μη-επικαλυμμένο τυπικό μπάλο PTCA.
- Πάντοτε προωθείτε και αποσύρετε τον καθετήρα AngioSculpt®X υπό αρνητική πίεση. Όπου αυτό είναι εφικτό, ο καθετήρας AngioSculpt®X θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το τελικό στάδιο της διαδικασίας θεραπείας του αγγείου.
- Ο καθετήρας AngioSculpt®X χρησιμοποιείται για θεραπεία μοναδικής αλλοίωσης σε ένα ασθενή. Μην επαναχρησιμοποιήσετε τον καθετήρα AngioSculpt®X για διάταση επιπρόσθετων αλλοιώσεων.
- Πριν από τη διαδικασία αγγειοπλαστικής, εξετάστε τον καθετήρα για να επιβεβαιώσετε την καλή λειτουργία και την ακεραιότητά του, αλλά και για να διασφαλίσετε ότι το μέγεθος και μήκος του είναι τα ενδεδειγμένα για την θεραπεία της συγκεκριμένης αλλοίωσης.
- Μόνο ιατροί που είναι εκπαιδευμένοι στην εκτέλεση διαδερμικής διαφανοσκοπικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής θα πρέπει να χρησιμοποιούν τον καθετήρα AngioSculpt®X.
- Η ενδεικνυόμενη διπλή αντιαιμοπεταλιακή, αντιπηκτική και στεφανιαία αγγειοδιαστολική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται πριν, κατά και μετά τη διαδικασία χρήσης του καθετήρα AngioSculpt®X. Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία για λιγότερους από 3 μήνες μετά τη διαδικασία χρήσης του καθετήρα AngioSculpt®X δεν έχει μελετηθεί, και στους ασθενείς που έλαβαν μέρος στην πρώτη μελέτη με χρήση εθελοντών χορηγήθηκε διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία που αποτελείται από ασπιρίνη σε συνδυασμό είτε με κλοπιδογρέλη ή με τικλοπιδίνη για ελάχιστο 3 μηνών, μετά τη διαδικασία χρήσης του καθετήρα AngioSculpt®X.
- Μην περιστρέψετε τον άξονα του καθετήρα πάνω από 180 μοίρες, όταν το άκρο του είναι ακινητοποιημένο.
- Μην περιστρέψετε τον κατώτερο αφαλό του καθετήρα περισσότερες από πέντε (5) στροφές κατά τη διαδικασία χρήσης του.
- Μην προωθείτε ή αποσύρετε τον καθετήρα AngioSculpt®X επάνω στο χαλαρό τμήμα του οδηγού καλωδίου.
- Η καθοδήγηση του καθετήρα, συμπεριλαμβανομένων των προώθησης και απόσυρσης, θα πρέπει να εκτελείται κρατώντας τον άξονα του υποσωλήνα.
- Σε περίπτωση που νιώσετε ασυνήθη αντίσταση κατά την καθοδήγηση του καθετήρα, ή εάν υποπτεύεστε ότι το οδηγό καλώδιο τυλίχτηκε ή υπερδεύτηκε, αφαιρέστε προσεκτικά όλο το σύστημα καθετήρα (καθετήρας AngioSculpt®X και οδηγό καλώδιο καθοδήγησης) ως ενιαία μονάδα.
- Σε περίπτωση που ο ακτινολογικός καθοδήγησης απεικονίζει ότι ο καθετήρας AngioSculpt®X προωθήθηκε πέρα από το άκρο του οδηγού καλωδίου, αποσύρετε τον καθετήρα και φορτώστε ξανά το καλώδιο προτού τον προωθήσετε ξανά.
- Δεν συνιστάται η χρήση του καθετήρα AngioSculpt®X με άλλα μπαλόνια καλυμμένα με φαρμακευτική ουσία, ή με σπειρώματα έκλυσης φαρμακευτικών ουσιών για τη θεραπεία της ίδιας αλλοίωσης ενόσω εκτελείται η ανωτέρω διαδικασία, ή σε περίοδο 90 ημερών από την ολοκλήρωση αυτής. Η ασφάλεια

συνδυασμών διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών με συσκευή δεν έχει εξεταστεί.

- MHN αποστειρώσατε εκ νέου ή επαναχρησιμοποιήσατε τη συγκεκριμένη συσκευή, δεδομένου ότι οποιαδήποτε από τις συγκεκριμένες πράξεις μπορεί να υποβαθμίσει την απόδοση της συσκευής ή να αυξήσει τον κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης ως αποτέλεσμα ακατάλληλης επανεξεργασίας.
- Η επανάχρηση της συσκευής μιας χρήσεως μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρό τραυματισμό ασθενούς ή θάνατο, και ακυρώνει τις εγγυήσεις του κατασκευαστή.

VI. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ

Μηχανισμός δράσης

Η επικάλυψη του καθετήρα AngioSculpt®X με μπαλόνι βαθμονομησής διαδερμικής διαφανοσκοπικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής PTCA επικαλυμμένου με φάρμακο περιέχει πακλιταξέλη, έναν αντιπολλαπλασιαστικό παράγοντα που ιδιαίτερος δεσμεύει και σταθεροποιεί μικροαθηλιόσκους. Αποτρέποντας τον αποπολυμερισμό μικροσωληνίσκων, η πακλιταξέλη επιτρέπει την αναστολή των λείων μυϊκών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ινοβλαστών καθώς και την έκκριση εξωκυτταρικής μήτρας. Ο συνδυασμός των συγκεκριμένων επιδράσεων έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της νεοεσωπερπλασίας, και κατά συνέπεια αποτρέπει την επανόσ泰νωση.

Φαρμακοκινητική

Το μέγιστο επίπεδο πλάσματος πακλιταξέλης που μετρήθηκε μετά από 10 λεπτά στο πρότυπο χοίρου ήταν 4,6 ng / mL, σημαντικά χαμηλότερο από το επίπεδο μμελοκαταστολής των ≥ 85 ng / mL. Μετά από 24 ώρες, το επίπεδο πλάσματος πακλιταξέλης μειώθηκε σε λιγότερο από 0,4 ng/mL. Το έκδοχο NDGA δεν ήταν εφικτό να εντοπιστεί στο πλάσμα (Όριο ποσοτικού προσδιορισμού: 2 ng/mL). Τα διαπιστωμένα μέγιστα επίπεδα και η ολική έκθεση ορού του καθετήρα AngioSculpt®X είναι κατά προσέγγιση 50 έως 200 φορές χαμηλότερα αυτών που αναφέρονται για φαρμακευτική πακλιταξέλη (τριώρη έγχυση, πακέτο ένθετου Taxol™: $T_{1/2} = 12,1$ έως $20,2$ ώρες, $C_{max} = 2170$ έως 3650 ng/mL, και $AUC = 7952$ έως 15007 ng^h/mL).

Μετά από 10 λεπτά, τα επίπεδα πακλιταξέλης στους ιστούς που βρίσκονται στην αλλοίωση-στόχο έφτασαν στο 7,1 % της ονομαστικής δόσης φαρμάκου, δηλαδή 142 ng/mg. Μεταξύ 1 και 28 ημερών, το επίπεδο στους ιστούς σταθεροποιήθηκε στο 1,1 % της ονομαστικής δόσης φαρμάκου, δηλαδή 15 ng/mg. Η μέση συστηματική πακλιταξέλης στις στεφανιαίες αρτηρίες ήταν περίπου 10 μM, η οποία ήταν εντός της κλίμακας συγκέντρωσης πακλιταξέλης (0,1 έως 10 μM/L), η οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων (Axel et al., 1997). Το έκδοχο NDGA δεν ήταν εφικτό να εντοπιστεί στο αρτηριακό τοίχωμα.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί κριτές μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης για αξιολόγηση του καθετήρα AngioSculpt®X. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι οδηγίες χρήσης για ταυτόχρονες φαρμακευτικές θεραπείες, ώστε να προλαμβάνονται τυχόν αλληλεπιδράσεις με την πακλιταξέλη. Όταν χρησιμοποιείται ο καθετήρας AngioSculpt®X σε ασθενή που λαμβάνει φάρμακο που παρουσιάζει γνωστές αλληλεπιδράσεις με την πακλιταξέλη, ή όταν εκκινείται η χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενή που ολοκλήρωσε πρόσφατα επέμβαση με χρήση του καθετήρα AngioSculpt®X, θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα τόσο τοπικών, όσο και συστημικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Η πακλιταξέλη μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450, ειδικά όταν υπάρχει υπόσταση της P-υποκυπρωτέλης. Παράγοντες που ανταγωνίζονται ή αναστέλλουν τα συγκεκριμένα ισοένζυμα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα πακλιταξέλης. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση πακλιταξέλης με γνωστά υποστρώματα ή αναστολείς των ισοένζυμων CYP2C8 και CYP3A4 του κυτοχρώματος P450, ειδικά όταν δεν υφίστανται αξιόπιστα κλινικά δεδομένα που να περιγράφουν τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Καρκινογένεση, γονοτοξικότητα και αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν δημοσιευτεί μακράς διάρκειας μελέτες σε ζώα οι οποίες να αξιολογούν την καρκινογενή πιθανότητα που πηγάζει από τη χρήση πακλιταξέλης. Την ίδια στιγμή, δεν υπάρχουν επαρκείς καλά ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της πακλιταξέλης σε εγκύους ή σε άντρες που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν. Ο μηχανισμός δράσης της

πακλιταξέλης συμπεριλαμβάνει παρεμβάσεις στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω σταθεροποίησης των μικροσπυρίδιων, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια χρωμοσωμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση. Παρότι η πακλιταξέλη δεν αναγνωρίστηκε ως μεταλλαξιογόνος ουσία βάσει του τεστ Ames, ή στα CHO / HGPRT και δοκιμή σαλμονέλας, αυτή η έμμεση δράση έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί κατακερματισμό του DNA στα πλάσιμα in vitro και in vivo δοκιμών μικροπυρήνα γονοτοξικότητας. Αναφέρθηκε επίσης ότι η πακλιταξέλη προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα πρωτογενή λεμφοκύτταρα. Ο θάνατος ιατρών θα πρέπει να σταθμιστεί τα πιθανά ιατρικά οφέλη που θα προέλθουν από τη χρήση του καθετήρα AngioSculpt®X έναντι των πιθανών γενετοξικών και αναπαραγωγικών κινδύνων που προαναφέρθηκαν.

VII. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ

Στις πιθανές παρενέργειες περιλαμβάνονται, όχι περιοριστικά, οι παρακάτω:

<ul style="list-style-type: none"> • Θάνατος • Καρδιακή προσβολή (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) • Ολική απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας στην οποία εκτελείται η επέμβαση • Ανατομία, διάτρηση, ρήξη ή τραυματισμός στεφανιαίας αρτηρίας • Περικαρδιακός επιπωματισμός • Καθόλου/αργή επανεισορροπία του αγγείου που υφίσταται τη διαδικασία θεραπείας • Αορτοστεφανιαία παράκαμψη έκτακτης ανάγκης • Επείγουσα διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση • Εγκεφαλικό επεισόδιο • Ψευδοανεύρυσμα. • Επαναστένωση του αγγείου στο οποίο επιχειρήθηκε διάταση • Ασταθής στήθαιγγη • Θρομβοεμβολή ή παρακράτηση εξαρτημάτων της συσκευής 	<ul style="list-style-type: none"> • Ασταθής καρδιακός ρυθμός (αρρυθμίες συμπεριλαμβανομένων κολικιακών αρρυθμιών που είναι απειλητικές για τη ζωή) • Εξαιρετικά χαμηλή (υπόταση) / υψηλή (υπέρταση) αρτηριακή πίεση • Σπασμός στεφανιαίας αρτηρίας • Αιμορραγία ή αιμάτωμα • Ανάγκη μετάγγσης αίματος • Χειρουργική επιδιόρθωση του σημείου επίτευξης πρόσβασης στο αγγείο • Δημιουργία οδού ροής αίματος μεταξύ της αρτηρίας και της φλέβας στη βουβωνική χώρα (αρτηριοφλεβική αναστόμωση) • Αντιδράσεις στο φάρμακο, αλλεργικές αντιδράσεις στη βάση ακτίνων X (ουσία σκιαγραφικής αντίθεσης) • Επιδόληση • Αλλεργική αντίδραση στη φαρμακευτική επικάλυψη
---	---

Πιθανόν να υφίστανται άλλες πιθανές παρενέργειες οι οποίες δεν είναι ειδικά να προβλεφθούν σε αυτό το στάδιο.

VIII. ΣΥΝΟΨΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πολυκεντρική πρώτη ανθρώπινη κλινική δοκιμή

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η PATENT-C ήταν η πρώτη ανθρώπινη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, μονή τυφλή, προοπτική κλινική έρευνα για τη σύγκριση του καινοτομικού καλυμμένου με πακλιταξέλη μπαλονιού βαθμονόμησης AngioSculpt με - κατά τα άλλα πανομοιότυπα - εμπορικά διαθέσιμα AngioSculpt μπαλονία χωρίς φαρμακευτική επικάλυψη, σε ασθενείς με σημαντική ($\geq 70\%$) επαναστένωση στεφανιαίας αρτηρίας σπειρώματος γυμνού μετάλλου. Η μελέτη αξιολόγησε την αποδοτικότητα, ασφάλεια και οξεία ανοχή μπαλονιών AngioSculpt καλυμμένων με πακλιταξέλη για την αναστολή επαναστένωσης στεφανιαίας αρτηρίας σπειρώματος γυμνού μετάλλου. Συνολικά 61 ασθενείς εγγράφηκαν, σε πέντε κλινικά σημεία: 4 σημεία στη Γερμανία και 1 σημείο στη Βραζιλία. Σε τριάντα τρεις ασθενείς τυχαία επιλεγμένους χρησιμοποιήθηκαν μπαλονία καλυμμένα με πακλιταξέλη και σε 28 ασθενείς τυχαία επιλεγμένους χρησιμοποιήθηκαν γυμνά μπαλονία, ως ομάδα ελέγχου. Η μελέτη παρακολούθησης την οποία απαιτούσε το πρωτόκολλο, περιλάμβανε ποσοτική στεφανιογραφία (QCA), η οποία πραγματοποιήθηκε 6 μήνες μετά από τη διαδικασία δεικτική, καθώς και κλινική μεταπαρακολούθηση στις 30 ημέρες και 6, 12, και 24 μήνες μετά τη διαδικασία δεικτική.

Σε άλλο, ανεξάρτητο εργαστήριο πραγματοποιήθηκε τυφλή ανάλυση QCA όλων των φιλμ που λήφθηκαν κατά τις επεμβατικές διαδικασίες, όλων των βμηνων αγγειογραφικών μεταπαρακολούθησης, των επαναγγειώσεων σε αλλοιώσεις-στόχους σε έως 6 μήνες μεταπαρακολούθησης, καθώς και άλλων, έκτακτων αγγειογραφικών ή εκ νέου επεμβάσεων σε διάστημα μέχρι 6 μήνες. Επιπρόσθετα,

μία ανεξάρτητη Επιτροπή Κλινικών Συμβάντων εκτέλεσε τυφλή έρευνα σχετικά με τους θανάτους, τις καρδιακές προσβολές, τις επαναγγειώσεις αλλοιώσεων-στόχων και αγγειών-στόχων, καθώς και τις αστοχίες που σημειώθηκαν σε συσκευές.

Ο πρωτεύων στόχος σε σχέση με την αποδοτικότητα ήταν να επιδειχθεί μειωμένη ύστερη απώλεια αυλού σε τμήμα στην ομάδα που δοκίμασε το μπαλόνι επικάλυψης σε σύγκριση με τον ομάδα γυμνού μπαλονιού, σε διάστημα 6 μηνών βάσει των απαιτούμενων της ανάλυσης QCA. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονταν η χειρουργική επιτυχία, τα μείζονα καρδιακά συμβάματα (MACE) σε περίοδο 6 μηνών, καθώς και τα ατομικά κλινικά καταληκτικά σημεία σε θανάτους, θρομβώσεις σπειρώματος, καρδιακές προσβολές και στεφανιαίες επαναγγειώσεις σε περίοδο 6 μηνών. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς παρακολούθησαν για τα ίδια ατομικά κλινικά καταληκτικά σημεία σε θανάτους, θρομβώσεις σπειρώματος, καρδιακές προσβολές και στεφανιαίες επαναγγειώσεις σε περίοδο 12 μηνών για το σκοπό της αξιολόγησης της μακροχρόνιας ασφάλειας.

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν βάσει πρόθεσης θεραπείας (intention-to-treat ITT) και σύμφωνα με το πρωτόκολλο (per-protocol PP). Τον πληθυσμό βάσει πρόθεσης θεραπείας αποτελούσε ομαδοποίηση ασθενών βάσει τυχαιοποιημένης απόδοσης, ανεξαρτήτως της θεραπείας που αυτοί έλαβαν. Τον πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο αποτελούσε ομαδοποίηση ασθενών βάσει της θεραπείας που αυτοί έλαβαν. Και οι 28 ασθενείς (και οι 30 αλλοιώσεις) που ανατέθηκαν τυχαία στην ομάδα με γυμνά μπαλονία ολοκλήρωσαν με επιτυχία επέμβαση στην οποία χρησιμοποιήθηκε συσκευή AngioSculpt γυμνού μπαλονιού, αξιολογήθηκε ότι μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην ανάλυση ως μέρος των ομάδων ITT και PP. Δεδομένου ότι 3 ασθενείς στην ομάδα που χρησιμοποίησε μπαλονία με φαρμακευτική επικάλυψη δεν ολοκλήρωσαν διαδικασία με συσκευή AngioSculpt επικαλυμμένου μπαλονιού, 3 από τους 33 ασθενείς και αντίστοιχες αλλοιώσεις στον πληθυσμό ITT με χρήση επικαλυμμένων μπαλονιών εξαιρέθηκαν από τον πληθυσμό PP, με αποτέλεσμα να παραμείνουν συνολικά 30 ασθενείς/αλλοιώσεις στον πληθυσμό PP.

ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Ύστερη απώλεια αυλού στους 6 μήνες

Η δοκιμή PATENT-C εκλήρωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της δοκιμής ύστερης απώλειας αυλού σε τμήμα (υπολογιζόμενη διαφορά μεταξύ της ελάχιστης διαμέτρου αυλού αγγειογραφικού σε τμήμα [MLD] μεταχειριστικά και σε βμηνη μεταπαρακολούθησης), αξιολογημένη από QCA. Η LLL στους 6 μήνες στην ομάδα γυμνών μπαλονιών ήταν $0,48 \pm 0,51$ τόσο για την ανάλυση ITT όσο και για την PP, σε σύγκριση με $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) και $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) στην ομάδα με επικαλυμμένα μπαλονία ITT και PP αντίστοιχα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: ITT στην βμηνη μεταπαρακολούθηση από QCA (πληθυσμοί ITT και PP)

	Πληθυσμός	Αλλοιώσεις διαθέσιμες προς ανάλυση	Γυμνού μπαλονιού	Μπαλονιού επικαλυμμένου με πακλιταξέλη	p-value
LLL σε τμήμα, mm	ITT	27 γυμνού/ 27 επικαλυμμένου	0,48± 0,51*	0,17± 0,40*	0,01
LLL σε τμήμα, mm	PP	27 γυμνού/ 24 επικαλυμμένου	0,48± 0,51*	0,12± 0,26*	0,009

* Οι τιμές είναι μέσες±SD

ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Διαδικαστική επιτυχία

Σύμφωνα με τις προβλέψεις του πρωτοκόλλου, οι οποίες προσδιόριζαν τη διαδικαστική επιτυχία ως διάμετρο στένωσης < 50% (βάσει ανάλυσης ανεξάρτητου εργαστηρίου) και μη-εμφάνιση ενδοσσοκομειακών MACE, οι τρεις ασθενείς στους οποίους καθετήρας AngioSculpt δεν ήταν ειδικά να διασχιστεί/προωθηθεί στην αλλοίωση θεωρούνταν αστοχίες συσκευής, όχι όμως διαδικαστικές αστοχίες. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι το πρωτόκολλο προσδιόριζε ότι το ύψος της διαδικαστικής επιτυχίας υπολογιζόταν ως ο αριθμός ασθενών που επιτυχάνουν διαδικαστική επιτυχία διαιρούμενος δια του συνολικού αριθμού ασθενών που έλαβαν επέμβαση με συσκευή AngioSculpt φαρμακευτικής επικάλυψης μπαλονιού, οι 3 ασθενείς που δεν έλαβαν επέμβαση με συσκευή AngioSculpt αφαιρέθηκαν από τον υπολογισμό ύψους διαδικαστικής επιτυχίας. Το ύψος επιτυχίας κατά συνέπεια ανήλθε στο 100% στην ομάδα

στην οποία χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι φαρμακευτικής επικάλυψης, και 92,6 % στην οποία χρησιμοποιήθηκε γυμνό μπαλόνι. Η πηγή αποτυχίας στην ομάδα στην οποία χρησιμοποιήθηκε γυμνό μπαλόνι συμπεριλάμβανε 1 ασθενή που υπέστη ενδοσσοκομειακό MACE και ένα ακόμη με > 50 % τελική ενσπομένης διάμετρο στενώσεως βάσει QCA. Το αντίστοιχο ύψος επιτυχίας εμφανίζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Ύψος επιτυχίας διαδικαστικής επιτυχίας

Ύψος επιτυχίας διαδικαστικής επιτυχίας	Γυμνό μπαλόνι	Μπαλόνι με επικαλυμμένο με πακλιταξέλη	p-value
Ύψος επιτυχίας, επιτυχία/σύνολο ασθενών που έλαβε επέμβαση με συσκευή AngioSculpt® (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Οι τιμές παρουσιάζονται σε n (%), * Μη-διαθέσιμη αγγειογραφία για ένα ασθενή στην ομάδα γυμνού μπαλονιού, κατά συνέπεια δεν είναι βέβαιη η διαδικασίατική επιτυχία, κατά συνέπεια N = 27 ασθενείς.

MACE σε 6 μήνα

Επιβεβαιωμένο MACE προσδιορίστηκε ως καρδιακό θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου αγγείου-στόχου ή κλινικά οδηγούμενη επαναγγείωση αλλοίωσης-στόχου (TLR) σε χρονικό διάστημα 6 μηνών. Το αντίστοιχο ύψος MACE υπολογίστηκε μέσω καταμέτρησης ενός τύπου συμβάντων ανά ασθενή: μόλις ένας ασθενής εκπληρώσει ένα καταληκτικό σημείο, τυχόν επόμενα συμβάντα που συμπεριλαμβάνονται στο ίδιο καταληκτικό σημείο δεν συλλογίζονται για τον συγκεκριμένο ασθενή. Εντός 6 μηνών από τη διαδικασία δείκτη, το σωρευτικό ύψος MACE ήταν 32,1 % στην ομάδα γυμνού μπαλονιού και 6,1 % στην ομάδα μπαλονιού φαρμακευτικής επικάλυψης. Το ύψος MI αγγείου-στόχου (TV-MI) ήταν 7,1 % στην ομάδα γυμνού μπαλονιού και μηδέν στην ομάδα μπαλονιού φαρμακευτικής επικάλυψης. Το ύψος κλινικά οδηγούμενης TLR ήταν 32,1 % στην ομάδα γυμνού μπαλονιού σε σύγκριση με 3 % στην ομάδα μπαλονιού φαρμακευτικής επικάλυψης. Κανένας ασθενής δεν πέθανε ως αποτέλεσμα καρδιακών αιτιών στην ομάδα γυμνού μπαλονιού και 1 ασθενής (3 %) στην ομάδα μπαλονιού φαρμακευτικής επικάλυψης βίωσε καρδιακό θάνατο. Ο καρδιακός θάνατος στον ασθενή που συμμετείχε στην ομάδα επικαλυμμένου μπαλονιού προσδιορίστηκε ως δευτερεύον σε MI αγγείου-μη στόχου που ήταν συνέπεια από μη-TVR που εκτελέστηκε την ημέρα πριν τον θάνατο. Ο Πίνακας 3 και ο Πίνακας 4 συνοψίζουν το ύψος MACE σε χρονικό διάστημα έως 6 μηνών μετεγχειρητικά στους πληθυσμούς ITT και PP.

Πίνακας 3: Δευτερεύον καταληκτικό σημείο MACE στους 6 μήνες μεταπαρακολούθησης, πληθυσμός ITT

Εμφάνιση δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου	Γυμνό μπαλόνι, N=28 ασθενείς	Μπαλόνι με επικάλυψη πακλιταξέλης, N=33 ασθενείς	p-value
Οποιαδήποτε MACE	9 (32,1 %)	2 (6,1 %)	0,016
Καρδιακός θάνατος	0	1 (3,0 %)	1,0
MI αγγείου-στόχου	2* (7,1 %)	0	0,21
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9* (32,1 %)	1 (3,0 %)	0,004

Οι τιμές παρουσιάζονται σε n (%), * Ένας ασθενής στην ομάδα γυμνού μπαλονιού υπέστη δύο TV-MI και ένα TLR αλλά συλλογίζεται ότι εκπληρώσε τα καταληκτικά σημεία μία φορά βάσει συντηθισμένης σύμβασης.

Πίνακας 4: Δευτερεύον καταληκτικό σημείο MACE στους 6 μήνες μεταπαρακολούθησης, πληθυσμός PP

Εμφάνιση δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου	Γυμνό μπαλόνι, N=28 ασθενείς	Μπαλόνι με επικάλυψη πακλιταξέλης, N=30 ασθενείς	p-value
Οποιαδήποτε MACE	9 (32,1 %)	1 (3,3 %)	0,005
Καρδιακός θάνατος	0	1 (3,3 %)	1,0
MI αγγείου-στόχου	2* (7,1 %)	0	0,23
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9* (32,1 %)	0	0,0006

Οι τιμές παρουσιάζονται σε n (%), * Ένας ασθενής στην ομάδα γυμνού μπαλονιού υπέστη δύο TV-MI και ένα TLR αλλά συλλογίζεται ότι εκπληρώσε τα καταληκτικά σημεία μία φορά βάσει συντηθισμένης σύμβασης.

Ατομικά κλινικά καταληκτικά σημεία μέχρι του 6 μηνών

Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για τα ατομικά κλινικά καταληκτικά σημεία θρόμβωσης, σπειρώματος (εμφάνιση και χρονοδιάγραμμα), θάνατος (καρδιακός/μη-καρδιακός), MI (αγγείου-στόχου ή οποιαδήποτε προσβολή), και επανόληψη επαναγγείωσης (κλινικά οδηγούμενη επαναγγείωση αλλοίωσης-στόχου, κλινικά οδηγούμενη επαναγγείωση αγγείου, οποιαδήποτε επαναγγείωση) για περίοδο 6 μηνών. Το ύψος των ατομικών κλινικών

καταληκτικών σημείων υπολογίστηκε μέσω καταμέτρησης ενός συμβάντος κάθε τύπου ανά ασθενή, μία φορά. Δεν σημειώθηκαν περιπτώσεις θρόμβωσης σπειρώματος σε καμία ομάδα. Επιπλέον, τον καρδιακό θάνατο που αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα (MACE στο εξάμηνο), ένας ασθενής στην ομάδα γυμνού μπαλονιού υπέστη μη-καρδιακό θάνατο (αναλύσεις ITT και PP). Το ύψος του MI ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες. Το ύψος της κλινικά οδηγούμενης επαναγγείωσης αγγείου-στόχου ήταν 35,7 % στην ομάδα γυμνού μπαλονιού, συμπεριλαμβανομένων 9 ασθενών (32,1 %) οι οποίοι εκπλήρωσαν επίσης το καταληκτικό σημείο κλινικά οδηγούμενης επαναγγείωσης αλλοίωσης-στόχου (ITT και PP). Στην ομάδα γυμνού μπαλονιού, ένας ασθενής υπέστη κλινικά οδηγούμενη επαναγγείωση αλλοίωσης-στόχου (και κατά συνέπεια και κλινικά οδηγούμενη επαναγγείωση αγγείου-στόχου) στην ανάλυση ITT. Δεδομένου ότι ο συγκεκριμένος ασθενής δεν συμπεριλήφθηκε στον πληθυσμό PP λόγω του ότι δεν υποβλήθηκε σε επέμβαση με AngioSculpt® μπαλονιού με επικάλυψη φαρμακευτικής ουσίας, κανένας από τους ασθενείς στην πληθυσμιακή ομάδα PP μπαλονιού με επικάλυψη φαρμακευτικής ουσίας δεν βίωσε κλινικά οδηγούμενη TLR ή TLR. Το ύψος των ατομικών κλινικών καταληκτικών σημείων για χρονικό διάστημα 6 μηνών αναγράφεται στους πίνακες 5 και 6, οι οποίοι συνοψίζουν συμβάντα για χρονικό διάστημα έως 12 μηνών.

Κάθε θάνατος, οποιαδήποτε έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση, και θρόμβωση σπειρώματος έως 24 μήνες

Αν και δεν αποτελεί μέρος της επίσημης ανάλυσης δευτερευόντος καταληκτικού σημείου, όλοι οι ασθενείς επίσης ακολούθησαν για θάνατο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση και θρόμβωση σπειρώματος έως χρονικό διάστημα 24 μηνών, ως μέρος της συνεχιζόμενης επιτήρησης της ασφάλειας. Στο χρονικό διάστημα μεταπαρακολούθησης μεταξύ 6 και 12 μηνών, ένας ασθενής της ομάδας επικάλυψης μπαλονιού πέθανε, δευτερεύον σε TV-MI και πιθανής πολύ ύστερης θρόμβωσης σπειρώματος. Ο καρδιακός θάνατος στον ασθενή ταξινομήθηκε ως μη σχετιζόμενος με τη συσκευή υπό μελέτη τη την αντίστοιχη διαδικασία βάσει αξιολόγησης του ερευνητή, και αυτό επιβεβαιώθηκε από την CEC. Η CEC, διατύπωσε τον επιπρόσθετο προσδιορισμό πιθανής πολύ ύστερης θρόμβωσης σπειρώματος και TV-MI ως συντηρητική μέτρηση στη βάση του ότι δεν υπήρχε επαρκής τεκμηρίωση πηγής για εξαίρεση των συγκεκριμένων συμβάντων. Δεδομένου ότι η πιθανή θρόμβωση σπειρώματος εμφανίστηκε > 1 έτος μετά την επέμβαση δείκτη (1 έτος και 3 ημέρες μετά), ταξινομήθηκε ως πολύ ύστερη βάσει του εγγράφου συναισθησης ARC, ωστόσο, δεδομένου ότι ήταν εντός του παράθυρου μεταπαρακολούθησης 1 έτους των 12±2 μηνών, συμπεριλήφθηκε στον υπολογισμό ύψους συμβάντων σε περίοδο 12 μηνών. Οι Πίνακες 5 (ITT) και 6 (PP) συνοψίζουν το ύψος συμβάντων σε περίοδο 24 μηνών μεταπαρακολούθησης.

Πίνακας 5: Επιβεβαιωμένος θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση, και θρόμβωση σπειρώματος έως 24 μήνες, πληθυσμός ITT

Συμβάν καταληκτικού σημείου	Γυμνό μπαλόνι, N=28 ασθενείς	(n)*	Μπαλόνι με επικαλυμμένο με πακλιταξέλη, N=33 ασθενείς	(n)*	p-value
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 6 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	28	0	33	-
Οποιαδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Καρδιακός	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Οποιαδήποτε MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
MI αγγείου-στόχου	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
MI μη-αγγείου-στόχου	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 12 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Οποιαδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	2 (6,3 %)	32	1,0
Καρδιακός	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	0	31	0,47
Οποιαδήποτε MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,3 %)	32	1,0
MI αγγείου-στόχου	2 (7,4 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,6
MI μη-αγγείου-στόχου	0	27	1 (3,1 %)	32	1,0

Συμβάν καταληκτικού σημείου	Γυμνό μπαλονιού, N=28 ασθενείς	(n)*	Μπαλόνι επικαλυμμένο με πακλιταξέλη, N=33 ασθενείς	(n)*	p-value
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 6 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	28	0	33	-
Οποιοδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Καρδιακός	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Οποιοδήποτε MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
MI αγγείου-στόχου	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
MI μη-αγγείου-στόχου	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 12 μηνών					
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,004
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,0016
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (44,4 %)	27	7 (21,9 %)	32	0,094
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 24 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Οποιοδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	3 (9,4 %)	32	0,6
Καρδιακός	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Οποιοδήποτε MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,3 %)	32	0,7
MI αγγείου-στόχου	3 (11,1 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,3
MI μη-αγγείου-στόχου	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,3 %)	30	0,004
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (37,0 %)	27	2 (6,7 %)	30	0,008
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (44,4 %)	27	7 (22,6 %)	31	0,097

Οι τιμές παρουσιάζονται σε n (%)

* Αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα/σε παρονομαστή για υπολογισμό. Για παράδειγμα, το ύψος 12 μηνών στην ομάδα γυμνού μπαλονιού, ένας ασθενής πέθανε (καρδιακό) πριν την 6μηνη μεταπαρακολούθηση, κατά συνέπεια n = 27 με την εξαίρεση οποιοδήποτε/μη-καρδιακού θανάτου, ο οποίος είναι n = 28. Για το ύψος 12 μηνών στην ομάδα επικαλυφής μπαλονιού, ένας ασθενής χωρίς 12μηνη μεταπαρακολούθηση, και άλλον ένα ασθενή με καρδιακό θάνατο, μη-TV-MI, καθώς και οποιαδήποτε επαναγγείωση, κατά συνέπεια n = 32 για εκείνες τις παραμέτρους και n = 31 για τις υπόλοιπες παραμέτρους.

† Το †TVR συμπεριλαμβάνει TVR/μη-TLR και TLR

‡Οποιαδήποτε επαναγγείωση συμπεριλαμβάνει ασθενείς με TLR, TVR, και μη-TV

Πίνακας 6: Επιβεβαιωμένος θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στεφανιαία επαναγγείωση, και θρόμβωση σπειρώματος έως 24 μήνες, πληθυσμός PP

Συμβάν καταληκτικού σημείου	Γυμνό μπαλονιού, N=28 ασθενείς	(n)*	Μπαλόνι με επικάλυψη πακλιταξέλη, N=30 ασθενείς	(n)*	p-value
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 6 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	28	0	30	-
Οποιοδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Καρδιακός	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Οποιοδήποτε MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
MI αγγείου-στόχου	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
MI μη-αγγείου-στόχου	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 12 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0

P009923-D 22NOV19 (2019-11-22)

Συμβάν καταληκτικού σημείου	Γυμνό μπαλονιού, N=28 ασθενείς	(n)*	Μπαλόνι με επικάλυψη πακλιταξέλη, N=30 ασθενείς	(n)*	p-value
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 6 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	28	0	30	-
Οποιοδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Καρδιακός	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Οποιοδήποτε MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
MI αγγείου-στόχου	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
MI μη-αγγείου-στόχου	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 12 μηνών					
Οποιοδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	2 (6,9 %)	29	1,0
Καρδιακός	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	0	28	1,0
Οποιοδήποτε MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,9 %)	29	1,0
MI αγγείου-στόχου	2 (7,4 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,6
MI μη-αγγείου-στόχου	0	27	1 (3,5 %)	29	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (33,3 %)	27	0	28	0,0007
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (37,0 %)	27	0	28	0,0003
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (44,4 %)	27	6 (20,7 %)	29	0,09
Συμβάντα σε χρονική περίοδο 24 μηνών					
Οποιαδήποτε θρόμβωση σπειρώματος	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Οποιοδήποτε θάνατος	1 (3,6 %)	28	3 (10,3 %)	29	0,6
Καρδιακός	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Μη-καρδιακός	1 (3,6 %)	28	1 (3,7 %)	27	1,0
Οποιοδήποτε MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,9 %)	29	0,7
MI αγγείου-στόχου	3 (11,1 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,4
MI μη-αγγείου-στόχου	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Κλινικά οδηγούμενη TLR	9 (33,3 %)	27	0	27	0,002
Κλινικά οδηγούμενη TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,7 %)	27	0,005
Οποιαδήποτε επαναγγείωση‡	12 (44,4 %)	27	6 (21,4 %)	28	0,09

Οι τιμές παρουσιάζονται σε n (%)

* Αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα/σε παρονομαστή για υπολογισμό. Για παράδειγμα, το ύψος 12 μηνών στην ομάδα γυμνού μπαλονιού, ένας ασθενής πέθανε (καρδιακό) πριν την 6μηνη μεταπαρακολούθηση, κατά συνέπεια n = 27 με την εξαίρεση οποιοδήποτε/μη-καρδιακού θανάτου, ο οποίος είναι n = 28. Για το ύψος 12 μηνών στην ομάδα επικαλυφής μπαλονιού, ένας ασθενής χωρίς 12μηνη μεταπαρακολούθηση, και άλλο ένα ασθενή με καρδιακό θάνατο, μη-TV-MI, καθώς και οποιαδήποτε επαναγγείωση, κατά συνέπεια n = 29 για εκείνες τις παραμέτρους και n = 28 για τις υπόλοιπες παραμέτρους.

† Το †TVR συμπεριλαμβάνει TVR/μη-TLR και TLR

‡Οποιαδήποτε επαναγγείωση συμπεριλαμβάνει ασθενείς με TLR, TVR, και μη-TV

ΥΛΙΚΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΘΕΤΗΡΑ ANGIOCULPT™X

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ - Χρησιμοποιήστε μόνο είδη μίας χρήσης Μην αποστειρώστε εκ νέου ή επαναχρησιμοποιήστε.

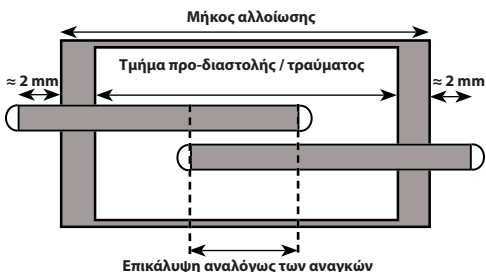
- Μηριαίο, βραχιόνιο ή καθετήρας ακτινικής καθόδου (≥ 6F)
- Αιμοστατική βαλβίδα
- Ουσία σκιαγραφικής αντίθεσης διαλυμένη 1:1 με κανονικό φυσιολογικό ορό
- Αποστειρωμένος ηπαρινισμένος φυσιολογικός ορός
- Σύριγγες 10cc και 20cc για έκπλυση και προετοιμασία μπαλονιού
- Συσκευή εμφύσησης
- 0,014" στεφανιαίο οδηγό καλώδιο
- Εισαγωγέας οδηγού καλωδίου
- Συσκευή ροής οδηγού καλωδίου
- Ραδιογραφική ουσία αντίθεσης
- Πολλαπλή (για την παρακολούθηση πίεσης και για έγχυση σκιαγραφικού), επέκταση σωλήνα πίεσης

IX. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Προετοιμασία και χρήση του καθετήρα AngioSculpt®X

Πριν τη χρήση του καθετήρα AngioSculpt®X, εξετάστε τον προσεκτικά για τυχόν βλάβες και ακεραιότητα του καθετήρα. Μην τον χρησιμοποιήσετε σε περίπτωση που ο καθετήρας παρουσιάζει στρεβλώσεις, είναι τυλιγμένος, λείπουν εξαρτήματά του ή παρουσιάζει οποιαδήποτε άλλη βλάβη. Μην το χρησιμοποιήσετε σε περίπτωση που η εξωτερική συσκευασία είναι ανοικτή ή φαρμαγμένη.

- Χορηγήστε κατάλληλη προκαταρκτική διπλή αντιαιμοπηλακική αγωγή, αντιπηκτικό, και αγγειοδιασταλτικό βάσει των απαιτήσεων του πρωτοκόλλου σε σχέση με διαδερμικές στεφανιαίες επεμβάσεις
- Λάβετε στεφανιογραφία, υπό γωνία που να απεικονίζει με βέλτιστο τρόπο τη βλάβη-στόχο πριν από την ανάπτυξη της συσκευής.
- Τοποθετήστε το 0,014" στεφανιαίο οδηγό καλώδιο επιλογής σας πέρα από την βλάβη-στόχο.
- Εκτελέστε προ-διάταση της αλλοίωσης με μη-επικαλυμμένο τυπικό μπαλόνι PTCA μεγέθους μικρότερου του αγγείου αναφοράς.
- Σε περίπτωση που απαιτούνται πολλαπλοί καθετήρες AngioSculpt®X για την ολοκλήρωση της επέμβασης, οι διαδοχικά χρησιμοποιούμενοι καθετήρες AngioSculpt®X θα πρέπει να είναι ελαχιστο μέγεθους και να τοποθετούνται έτσι ώστε τα μπαλόνια να επικαλύπτονται όσο χρειάζεται για να καλύπτουν την αλλοίωση και τα όρια του τμήματος στο οποίο εκτελέστηκε προ-διάταση. Ο καθετήρας AngioSculpt®X πρέπει να εκτείνεται περίπου 2 mm κεντρικά και περιφερικά του τμήματος στο οποίο θα εφαρμοστεί προ-διαστολή. Θα πρέπει να ληφθεί φροντίδα να μην εκταθεί άσκοπα ολόκληρο το τμήμα διαστολής. Παράδειγμα παρουσιάζεται στο σχήμα 2.



Εικόνα 2. Το μέγεθος μπαλονιών επιλέγεται έτσι ώστε να επικαλύπτονται μόνο όσο είναι αναγκαίο για την ορθή θεραπεία της αλλοίωσης

6. Με χρήση τεχνικής αποστειρωμένης, αφαιρέστε ένα κατάλληλου μεγέθους ($\leq 1,0$ x διάμετρος αναφοράς αγγείου (RVD)) καθετήρα AngioSculpt®X από την αποστειρωμένη συσκευασία του και τοποθετήστε τον στο αποστειρωμένο πεδίο.

Προσοχή: Η διαχείριση του καθετήρα AngioSculpt®X θα πρέπει να γίνεται με στενά αποστειρωμένα γάντια όπου είναι αυτό εφικτό πριν τη χρήση. Θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να ελαχιστοποιείται η μη-αναγκαία επαφή με το τμήμα του επικαλυμμένου μπαλονιού του καθετήρα AngioSculpt®X τόσο κατά την προετοιμασία, όσο και κατά τη διαδικασία εισαγωγής.

- Αφαιρέστε το στυλέτο από τον αυλό οδηγού καλωδίου και την προστατευτική σωλήνωση από το μπαλόνι.
- Επιθεωρήστε τον καθετήρα για να βεβαιωθείτε ότι όλα τα εξαρτήματά του είναι άθικτα.
- Εκπλύνετε τον αυλό οδηγού καλωδίου με φυσιολογικό ορό, φροντίζοντας να παραμείνει στεγνό το μπαλόνι.

Προσοχή: Μην βυθίζετε τον καθετήρα AngioSculpt®X σε φυσιολογικό ορό. Αντικαταστήστε συσκευή σε περίπτωση που το μπαλόνι της ήρθε σε επαφή με υγρά πριν από τη χρήση.

- Προσαρμόστε σύριγγα 20 cc που περιέχει 2-3 cc ραδιογραφικής ουσία αντίθεσης στην είσοδο εμφύσησης του μπαλονιού καθετήρα.
- Εκτελέστε αναρρόφηση / αφαίρεση αέρα από τον αυλό του μπαλονιού καθετήρα χρησιμοποιώντας τη σύριγγα 20 cc που περιέχει 2-3 cc ραδιογραφικής ουσία αντίθεσης και στη συνέχεια αφήστε το σε κενό για 30 δευτερόλεπτα.

- Απελευθερώστε σταδιακά το κενό από τη σύριγγα 20 cc και αφαιρέστε την από την είσοδο εμφύσησης του μπαλονιού.
- Προσαρμόστε τη συσκευή εμφύσησης (αντλία), που περιέχει μίγμα αναλογίας 50:50 ραδιογραφικής ουσίας αντίθεσης και φυσιολογικού ορού στην είσοδο εμφύσησης του μπαλονιού σχηματίζοντας ένα μηνίσκο. Αποφύγετε τη δημιουργία φυσαλίδων αέρα στον αυλό του μπαλονιού καθετήρα.
- Εκτελέστε αναρρόφηση χρησιμοποιώντας τη συσκευή εμφύσησης και κλειδώστε σε κενό.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όλος ο όγκος αέρα θα πρέπει να αφαιρεθεί από το μπαλόνι και να αντικατασταθεί με ραδιογραφική ουσία αντίθεσης πριν από την εισαγωγή στο σώμα (επαναλάβετε τα βήματα 11-14) εφόσον αυτό είναι αναγκαίο.

Προσοχή: Για να διασφαλίσετε τη θεραπευτική παράδοση, ποτέ μην φυσώσκωτε τον καθετήρα AngioSculpt®X πριν φτάσετε στην αλλοίωση-στόχο.

- Πρωθίστε τον καθετήρα AngioSculpt®X επάνω στο καλώδιο οδηγό προς την αλλοίωση-στόχο.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όταν τοποθετείτε τον καθετήρα επάνω στο καλώδιο οδηγό, ο καθετήρας θα πρέπει να υποστηρίζεται, και θα πρέπει ταυτόχρονα να διασφαλίσετε ότι το καλώδιο οδηγό δεν έρχεται σε επαφή με το μπαλόνι. Μην προωθήτε ή αποσύρτε τον καθετήρα AngioSculpt®X επάνω στο χαλαρό τμήμα του οδηγού καλωδίου. Μην προχωρήσετε ή αποσύρτε τον καθετήρα πριν ξεφουσκώσετε τελείως το μπαλόνι σε κενό αέρα. Σε περίπτωση που δείτε αντίσταση κατά το χειρισμό, προσδιόριστε την αιτία που προκαλεί αντίσταση πριν συνεχίσετε.

Προσοχή: Για να διασφαλίσετε κατάλληλη παράδοση φαρμακευτικής ουσίας, ο καθετήρας AngioSculpt®X θα πρέπει να προωθείται προς την περιοχή του στόχου με αποδοτικό τρόπο και αμέσως να φυσώσκονται. Η εμφύσηση του μπαλονιού θα πρέπει να διατηρείται για ελάχιστο 30 δευτερόλεπτα.

- Τοποθετήστε το μπαλόνι σχετικά προς την αλλοίωση, διασφαλίζοντας κάλυψη τουλάχιστον 2mm κεντρικά και περιφερικά πέρα από τα όρια του τμήματος αλλοίωσης στο οποίο θα εφαρμοστεί προ-διαστολή, και φυσώσκωτε το μπαλόνι μέχρι την κατάλληλη πίεση (Διάγραμμα συμμόρφωσης προς αναφορά συμπεριλαμβανόμενα στη συσκευασία).

- Φυσώσκωτε το μπαλόνι AngioSculpt®X βάσει του παρακάτω προτεινόμενου πρωτοκόλλου:

- 2 ατμόσφαιρες
- Αυξάνετε την πίεση εμφύσησης κατά 2 ατμόσφαιρες κάθε 10-15 δευτερόλεπτα, μέχρι που να επιτευχθεί το πλήρες φυσώσκωμα της συσκευής
- Μπορείτε να φυσώσκωτε στη μέγιστη πίεση που είναι < RBP με ευθύνη του θεράποντος ιατρού (έχοντας υπόψη σας τη μέγιστη διάμετρο της φυσωσκόμενης συσκευής σε δεδομένη πίεση).

- Λάβετε στεφανιογραφία (στην/στις ίδια/ές γωνία/ές που περιγράφονται στο βήμα 2) της αλλοίωσης-στόχου αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία με τη συσκευή.

- Για να αποσύρτε τον καθετήρα AngioSculpt®X, εφαρμόστε αρνητική πίεση στη συσκευή εμφύσησης και διασφαλίστε ότι το μπαλόνι ξεφουσκώσκει πλήρως. Ο καθετήρας θα πρέπει να αποσυρθεί μόνο κρατώντας τον άξονα του υποσωλήνα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην περιστρέψετε τον άξονα του καθετήρα πάνω από 180 μοίρες, όταν το άκρο του είναι ακινητοποιημένο.

Μην περιστρέψετε τον κατώτερο αβαλό του καθετήρα περισσότερες από πέντε (5) στροφές κατά τη διαδικασία χρήσης του. Η καθόδηγηση του καθετήρα, συμπεριλαμβανομένων των προώθησης και απόσυρσης, θα πρέπει να εκτελείται κρατώντας τον άξονα του καθετήρα.

20. Επιθεωρήστε όλα τα εξαρτήματα για να διασφαλίσετε ότι ο καθετήρας είναι άθικτος. Ακολουθήστε τις θεσμικές διαδικασίες για τη διάθεση των βιολογικών απορριμμάτων. Σε περίπτωση που σημειωθεί δυσλειτουργία συσκευής, ή εντοπιστούν οποιοδήποτε ατέλειες κατά την επιθεώρηση, εκκλύψτε τον αυλό οδηγού καλώδιου και καθαρίστε την εξωτερική επιφάνεια του καθετήρα με φυσιολογικό ορό, αποθηκεύστε τον καθετήρα σε σφραγισμένο αάκο βιολογικών απορριμμάτων και επικουωνήστε με την Spectranetics ή με τον εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο για επιπρόσθετες οδηγίες.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όποτε είναι εφικτό, ο καθετήρας AngioSculpt® X θα πρέπει να συνιστά την τελική θεραπεία του αγγείου.

21. Αφαιρέστε το στεφανιαίο οδηγό καλώδιου και λάβετε στεφανιογραφία (στην/στις ίδια/ες γωνία/ες που περιγράφονται στο βήμα 2) της αλλοίωσης-στόχου αφού ολοκληρωθούν όλες οι επεμβατικές διαδικασίες.
22. Αφαιρέστε όλους τους καθετήρες και εκτελέστε όλες τις αναγκαίες διαδικασίες επί του σημείου εισόδου στην αρτηρία βάσει του θεσμικού πρωτοκόλλου.

X. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΕΓΓΥΗΣΗ ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΤΗ

Ο κατασκευαστής εγγυάται ότι ο καθετήρας AngioSculpt® X με μπλοκιν βαθμονόμησης διαδερμικής διαφανοσκοπικής στεφανιαίας αγγειοπλαστικής PTCA επικαλυμμένο με φάρμακο είναι απαλλαγμένος από ατέλειες που σχετίζονται με τα υλικά και την κατασκευή, όταν χρησιμοποιηθεί μέχρι την προσδιορισμένη "Ημερομηνία λήξης", και σε περίπτωση που ο συσκευασίας του είναι κλειστή και χωρίς οποιοδήποτε σκίσιμο αμέσως πριν από τη χρήση. Η ευθύνη κατασκευαστή βάσει της συγκεκριμένης εγγύησης περιορίζεται στην αντικατάσταση ή την επιστροφή του ποσού που δαπανήθηκε για την αγορά τυχόν ελαττωματικού PTCA AngioSculpt® X επικαλυμμένου με φάρμακο. Ο κατασκευαστής δεν θα φέρει ευθύνη για οποιοδήποτε τυχόν, ειδικές ή αποθετικές βλάβες που προκύπτουν από τη χρήση του PTCA AngioSculpt® X επικαλυμμένου με φάρμακο. Τυχόν βλάβη που σημειώνεται στον PTCA AngioSculpt® X επικαλυμμένο με φάρμακο ως αποτέλεσμα λανθασμένης χρήσης, τροποποίησης, ακατάλληλης αποθήκευσης ή διαχείρισης, ή οποιαδήποτε άλλη αμέλεια ή αποτυχία τήρησης των συγκεκριμένων Οδηγιών Χρήσης θα ακυρώσει τη συγκεκριμένη περιορισμένη εγγύηση.

ΑΥΤΗ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΕΓΓΥΗΣΗ ΑΝΤΙΚΑΘΙΣΤΑ ΡΗΤΑ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΑΛΛΕΣ ΕΓΓΥΗΣΕΙΣ, ΡΗΤΕΣ Ή ΣΙΩΠΗΡΕΣ, ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗΣ ΕΓΓΥΗΣΗΣ ΕΜΠΟΡΕΥΣΙΜΟΤΗΤΑΣ Ή ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ. Κανένα πρόσωπο ή οντότητα, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε εξουσιοδοτημένου αντιπροσώπου ή μεταπωλητή του Κατασκευαστή, δεν έχει την εξουσία να παρατείνει ή επεκτείνει τη συγκεκριμένη περιορισμένη εγγύηση, και οποιαδήποτε τέτοια προσπάθεια δεν θα είναι εκτελεστή κατά του Κατασκευαστή.

AngioSculpt® X lääkepinnoitettu perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastiaan (PTCA) tarkoitettu leikkaava pallokatetri Nopean vaihdon (RX) sisäänvientijärjestelmä

Finnish / Suomi KÄYTTÖOHJEET

LUE KAIKKI OHJEET HUOLELLISESTI ENNEN KÄYTTÖÄ. VAROITUSTEN JA VAROTOIMENPITEIDEN NUODATTAMISEN LAIMINLYÖNTI VOI JOHTAA KOMPLIKAATIOIHIN.

HUOMAA: Näitä ohjeita sovelletaan pallon kaikkiin läpimitoihin ja pituuksiin.

STERIILI: Steriloitu yhteisnokiidikaasulla. **Ei-pyogeeninen. Ei saa käyttää jos pakkaus on avattu tai vaurioitunut.**

SISÄLLYSLUETTELO: Yksi (1) Lääkepinnoitettu leikkaava AngioSculpt® X PTCA-pallokatetri.

SÄILYTYS: Säilytä kuivassa, pimeässä ja viileässä paikassa.

1. LAITTEEN KUVAU

I. PTCA-katetrin kuvaus

Lääkepinnoitettu leikkaava AngioSculpt® X -pallokatetri on vakio-PTCA-katetri, jossa on leikkaava pallo lähellä distaalikärkeä. Katetrin distaalipäässä on tavanomainen nailonseksinen pallo ja nitinolista valmistettu leikkasosa, jossa on kolme pallon ympärille kiertyvää kierretoa. Tuet keskittävät laajennusvoiman, joka minimoi

pallon lipsumisen, ja helpottaa ahtautuneiden valtimoiden luminaalisessa laajentamisessa. Leikkaava pallo on pinnoitettu erityisellä koostumuksella, joka sisältää antiproliferatiivista lääkettä, paklitakselia. Lääkepinnoitettu leikkaava pallo on suunniteltu laajentamaan tiettyyn läpimitaan ja pituuteen määritetyllä paineella. Tavanomaiset röntgensäteitä läpäisemättömät markerit auttavat pallon sijoittelussa ahtaamaan.

Kuva 1 näyttää katetrin distaaliosan leikkaavalla pallolla. Pallon proksimaalipää on liitetty pallon täyttökanaavaan.

Tuote tarjotaan nopean vaihdon (RX) sisäänvientialustalla, ja se on saatavissa 2,0-3,5 mm pallon läpimitoilla 0,5 mm:n väleillä, ja leikkaavan pallon pituuksilla 10, 15 ja 20 mm. Katetrin pituus on noin 137 cm, ja se on yhteensovittava 0,014-tuumaisien ohjainlaanokojen ja 6F-ohjainkatetrin kanssa. Katetri toimitetaan steriilinä, ja se on tarkoitettu kertakäyttöiseksi.

Kuva 1: Lääkepinnoitetun leikkaavan AngioSculpt® X PTCA-pallokatetrin distaaliosa



2. Lääkepinnoitteen kuvaus

Lääkepinnoite on ei-polymeeripohjainen koostumus, joka koostuu paklitakselista aktiivisena vaikuttavana ainesosana ja apuaineena nordihydroguaiareettihappoa (NDGA). Pinnoite peittää pallon toimintapinnan, osan pallokartiosta ja AngioSculpt® X-katetrin leikkaavan elementin 3µg/mm² keskimääräisellä pintakeskityksellä. Koostumuksen toiminnallinen pääomaisuus on mahdollista paklitakselin vapautuminen suonenseinämän kudokseen täyten aikana.

II. KÄYTTÖAIHEET

Lääkepinnoitettu leikkaava AngioSculpt® X PTCA-katetri on tarkoitettu hemodynaamisesti merkittävän sepelvaltimoahtauman hoitoon, mukaan lukien stentin restenoosi, sydänilahperfusion helpottamiseksi.

III. VASTA-AIHEET

AngioSculpt® X-katetria ei saa käyttää seuraaviin:

- Sepelvaltimoleesiot, jotka eivät sovellu perkutaanisella revascularisaatiolla hoidettavaksi.
- Sepelvaltimospasmi, johon ei liity merkittävää ahtaamaa.
- Potilaat, joilla tiedetään olevan yllerkkyys paklitakselia kohtaan tai paklitakseliin liittyviä yhdisteisiin.
- Potilaat, jotka eivät voi vastaanottaa suositeltua antitromboottia- ja/tai antikoagulaatiohoitoa.
- Naiset, jotka imettävät, ovat raskaana tai jotka suunnittelevat raskautta tai miehet, jotka suunnittelevat isäksi tuloa.

IV. VAROITUKSET

- Täytetyn pallon läpimitan tulee olla suunnilleen sama kuin verisuonen läpimitä aivan ahtaautuman proksimaali- ja distaalipuolilla, jotta verisuonen vaurioitumisriski pienensii.
- PTCA-toimenpiteen tekeminen sellaisille potilaille, jotka eivät ole hyväksyttävää ehdokkaita sepelvaltimonohitussireleikkaukseen, edellyttää huolellista harkintaa ja myös mahdollista hemodynaamista tukea PTCA:n aikana, sillä tämän potilasryhmän hoito sisältää erityisen riskin.
- Kun katetri on verisuonistossa, katetrin käsittely tulee seurata korkealaatuisella läpivalaisuillaiteistolla. Katetria ei saa työntää eteenpäin eikä vetää taaksepäin, ellei palloa ole täysin tyhjennetty alpainella. Jos käsittelyn aikana tuntuu vastusta, vastuksen syy on selvitettyä ennen toimenpiteen jatkamista.
- Pallon paine ei saa ylittää nimellistä puhkeamispainetta (RBP) pallon täyten aikana. Puhkeamisaine perustuu in-vitro-testausten tuloksiin. Vähintään 99,9% palloista (95 % luottamussvälillä) ei puhkea puhkeamispainella tai sen alapuolella. Suosittelemme painemittarin käyttöä ylipainestamisen estämiseksi.
- PTCA-toimenpide saadaan tehdä vain sairaaloissa, joissa voidaan suorittaa nopeasti sepelvaltimon häihoitusleikkaus, mikäli esiintyy potentiaalinen kardiovaskulaarinen vamma tai hengenvaarallinen komplikaatio.
- Vain suositeltua pallon täyttöainetta saa käyttää. Älä koskaan käytä ilmaa tai muuta kaasumaista ainetta pallon täyttämiseen.

- On noudatettava varovaisuutta, kun AngioSculpt®X-katetriä käytetään juuri asennettua stentissä. AngioSculpt®X -katetria ei ole testattu kliinisissä tutkimuksissa stenttien jälkilaajennukseen tai juuri asennettujen stenttien distaalipuolella olevien leesioiden hoitoon.
- Käytä katetri ennen pakkauksen merkittyä vanhentumispäivää.

V. VAROITIMET

- AngioSculpt®X-katetria ei saa upottaa keittosuolaliuokseen. Kosketus nesteisiin ennen sisäänvientä voi vaarantaa hoitavan lääkehoitoituksen. Hoitavan lääkehoitoituksen varmistamiseksi vaihda laite, jonka pallo on ollut kosketuksissa nesteisiin ennen käyttöä.
- AngioSculpt®X-katetria on käsiteltävä kuivilla steriileillä käsiinellä aina kun se on mahdollista ennen käyttöä. Huolellisuutta on noudatettava AngioSculpt®X-katetrin pinnoitetun pallonosan kosketuksen minimoimiseksi valmistelun ja sisäänviennin aikana.
- Hoitavan lääkehoitoituksen varmistamiseksi:
 - AngioSculpt®X-katetria ei saa koskaan täyttää, ennen kuin se saavuttaa kohdelesioon.
 - AngioSculpt®X-katetri on vietävä kohdepaikalle tehokkaalla tavalla (eli ≤ 3 minuuttia) ja se on täytettävä välittömästi.
- Pidä pallo täytettynä vähintään 30 sekunnin ajan.
- Leesio on esilaajennettava pinnoittamattomalla vakio-PTCA-pallolla.
- Vie AngioSculpt®X-katetria eteen- ja taaksepäin aina negatiivisella paineella. AngioSculpt®X-katetrin tulisi aina kun mahdollista olla suonen viimeinen hoito.
- AngioSculpt®X-katetri on tarkoitettu hoitamaan yksittäistä leesiota yhdellä potilaalla. AngioSculpt®X-katetria ei saa käyttää uudestaan laajentamaan lisäleesioita.
- Katetri on tarkastettava ennen pallolaajennusta sen toiminnan, katetrin ehyyden varmistamiseksi ja sen koon ja pituuden sopivuus on tarkastettava sitä erityistä leesiota varten, johon sitä käytetään.
- Vain sepelvaltimon pallolaajennukseen koulutetut lääkärit saavat käyttää AngioSculpt®X-katetrijärjestelmää.
- Potilaalle tulee antaa ennen AngioSculpt®X-katetrilla tehtävää toimenpidettä, sen aikana ja sen jälkeen asianmukaista antitromboottia-, antikoagulantti- ja sepelvaltimoiden vasodilataattorihoitoa. Antitromboottihoito, joka kestää alle 3 kuukautta hoidon jälkeen AngioSculpt®X-katetrilla ei ole tutkittu, ja potilaalle ensimmäisessä ihmisstudiumissa annettiin kaksinkertainen antitromboottihoito, joka koostui aspiriinista ja joko kloidogreelistä tai tiklopidiinista vähintään 3 kuukautta hoidon jälkeen AngioSculpt®X-katetrilla.
- Katetrin vartta ei saa kiertää yli 180 astetta, kun kärki on juuttunut.
- Katetrin luer-napaa ei saa kääntää yli viittä (5) kierrosta käytön aikana.
- AngioSculpt®X-katetria ei saa viedä eteenpäin tai vetää taaksepäin ohjainlangan taipuisan osan yli.
- Katetrin manipulaatio, mukaan lukien liike eteen- ja taaksepäin, on suoritettava tarttumalla hypoputken varteen.
- Jos katetria käsiteltäessä tuntuu epätavallista vastusta taijos epäillään, että ohjainlankaan on muodostunut mutkia,poista koko katetrijärjestelmä (AngioSculpt®X -katetri jaohjainta ohjainlanka) varovasti yhtenä yksikkönä.
- Jos läpivalaisuohjaus osoittaa, että AngioSculpt®X -katetri on edennyt ohjainlangan päälle, vedä katetri pois ja lataa lanka uudelleen ennen työntämisen jatkamista.
- Emme suosittele, että AngioSculpt®X-käytetään yhdessä muiden lääkepinnoitettujen pallojen tai lääkeinestenttien kanssa saman leesion hoitoon samassa toimenpiteessä tai 90 päivän sisällä siitä. Erilaiset lääkelaitetuotteiden yhdistelmien turvallisuutta ei ole arvioitu.
- Tätä laitetta EI SAA steriloida uudestaan tai käyttää uudestaan, koska nämä toimet voivat vaantaa laitteen toimintakyvyn tai lisätä ristisaastumisen riskiä epäsojivan jälleenkäsitelyn vuoksi.
- Tämän kertakäyttöisen laitteen uudellenkäyttö voi johtaa vakavaan potilaan vammaan tai kuolemaan, jomitäti valmistajan takuut.

VI. LÄÄKETIEDOT

Toimintamekanismi

Lääkepinnoitettu liekkaava AngioSculpt®X PTCA-pallokatetri on pinnoitettu paklitakselilla, antiproliferatiivisella vaikuttavalla aineella, joka erityisesti sitoo ja stabiloi mikrotubuluksia. Estämällä mikrotubuluksen depolymerisaation, paklitakseli vaikuttaa sileiden lihasolujen estämiseen ja fibroblastien proliferaatioon ja siirtymiseen sekä soluväliseen erityykseen. Näiden vaikutusten yhdistelmä johtaa neointiman liikkavuuteen estoon ja siten ehkäisee restenoosia.

Farmakokinetiikka

Suurin paklitakselin plasmataaso mitattuna 10 minuutin kuluttua sikamallissa oli 4,6 ng/ml, merkittävästi alhaisempi kuin myelosuppressiotaos ≥ 85 ng/ml. 24 tunnin jälkeen paklitakselinplasmataaso putosi alle 0,4 ng/ml:n. Apuainetta NDGA ei havaittu plasmassa (LOQ: 2 ng/ml). Havaittu huipputasot ja AngioSculpt®X-katetrin kokonaisuurumialistus ovat siksi suurin piirtein 50-200-kertaisesti alhaisemmat kuin se, mikä ilmoitettiin farmaseuttiselle paklitakselille (3 tunnin infusio, Taxol®-pakkaukselo: T1/2 = 12,1-20,2 tuntia, Cmax = 2170-3650 ng/ml ja AUC = 7952-15007 ng* h/ml).

10 minuutin kuluttua paklitakselin kudostasot kohdelesiossa nousivat 7,1 %iin lääkkeen nimellisanoksesta, eli 142 ng/mg. 1-28 päivän välillä kudostasot vakintuivat 1,1 %iin nimellisestä lääkeannoksesta, eli 15 ng/mg. Paklitakselin keskipitoisuus sepelvaltimoissa oli noin 10 µM, joka on niiden paklitakselinpitoisuuksien alueella (0,1-10 µM/L), joiden tunnetaan estävän ihmisvaltioiden sileiden lihasolujen proliferaatiota (Axel et al., 1997). Apuainetta NDGA ei havaittu valmistomiesämsä.

Lääkeinteraktiot

AngioSculpt®X-katetrista ei ole tehty vertaisarvioituja lääkeinteraktiotutkimuksia. Siksi kaikkien samaan aikaan käytettävien lääkehoitojen käyttöohjeita tulee konsultoida interaktioiden varalta paklitakselin kanssa. Kun AngioSculpt®X-katetria käytetään potilaalla, joka käyttää lääkettä, jolla on tunnettuja interaktioita paklitakselin kanssa tai kun lääkehoito aloitetaan potilaalla, jota on äskettäin hoidettu AngioSculpt®X-katetrilla, mahdollisuus sekä paikallisille että systeemille lääkeinteraktioille on otettava huomioon. Paklitakseli metaboloidaan sytokromi P450-isoentsyymeillä CYP2C8 ja CYP3A4, ja se on P-glykoproteiinin substraatti. Aineet, jotka kilpailevat näiden isoentsyymeiden kanssa tai estävät niitä, voivat johtaa paklitakselin lisääntyneisiin tasoihin. Varovaisuutta on noudatettava, kun paklitakselia annetaan sytokromi P450-isoentsyymeiden CYP2C8 ja CYP3A4 tunnettujen substraattien tai estäjien kanssa, erityisesti, kun luotettavaa kliinistä dataa ei ole kuvaamaan lääkeinteraktioiden vaikutuksia.

Karsinogeenisuus, genotoksisuus ja lisääntymistoksisuus

Sellaisia pitkäkestoisia eläintutkimuksia ei ole julkaistu, joissa arvioitaisiin paklitakselin karsinogeenistä potentiaalia. Vastaavasti riittäviä tai hyvin valvottuja tutkimuksia ei ole paklitakselin vaikutuksista raskaana olevilla naisilla tai miehillä, jotka aikovat tulla isäksi. Paklitakselin toimintamekanisimi sisältää häiriöt solun proliferaation kanssa mikrotubuluksien stabiloinnin kautta, mikä voi johtaa kromosomin menetykseen solujen jakautumisen aikana. Vaikka paklitakseli ei ole mutageeninen Ames-testissä tai CHO/HGPRT- ja salmonella-koeksissa, tämän epäsuoran toiminnan on osoitettu aiheuttavan DNA-fragmentaatiota in vitro- ja in vivo- mikronukleus-genotoksisuuskokeissa. Paklitakselin on myös ilmoitettu aiheuttavan kromosomuutoksia primaarisissa ihmisten lymfosyyteissa.

Hoitavan lääkärin on punnittava AngioSculpt®X-katetrin mahdollisia lääkinnällisiä etuja näitä mahdollisia genotoksisia ja lisääntymisriskejä vastaan.

VII. AITTAVAIKUTUKSET

Mahdollisiin haittavaikutuksiin sisältyvät, mutta ne eivät rajoita näihin, seuraavat:

<ul style="list-style-type: none"> Kuolema Sydänkohtaus (akuutti sydänlihassinfarkti) Hoidetun sepelvaltimon täydellinen tukos Sepelvaltimon dissekoituma, puhkeaminen, repeämä tai vaurio Sydänpussin tamponaatio Ei uudelleenvirtausta tai hidas uudelleenvirtaus hoidetussa suonessa Sepelvaltimon hätähoitusleikkaus Perkutaanisen sepelvaltimon häätänterventio Aivoverenkiertohäiriö/ halvaus Valeaneuryisma Laajennetun suonen restenoosi Epävakaat rasitusrintakipu Tromboembolia tai välineestä jääneet osat 	<ul style="list-style-type: none"> Epäsäännöllinen syke (rytmihäiriöt, myös hengenvaarallinen kammiövärinä) Voimakkaan alhainen (hypotensio) tai korkea (hypertensio) verenpaine Sepelvaltimospasmi Verenvuoto tai verenpurkauma Verensiirron tarve Suoniyhteyshoidon korjausleikkaus Nivusvaltimon ja -laskimon välisten verenkiertoreitin muodostuminen (valtimo-laskimofisteli) Lääkeainereaktiot, allergiset reaktiot röntgenväriaineelle (varjoaine) Infektio Allerginen reaktio lääkeainepiinteelle
--	---

Sellaisia haittavaikutuksia, joista nyt ei ole tietoa, voi myös esiintyä.

VIII. YHTEENVETO KLIINISESTÄ TUTKIMUKSESTA

Ensimmäinen ihmisillä suoritettu kliininen monikeskustutkimus TUTKIMUSASETELMA

PATENT-C oli ensimmäinen ihmisellä tehty, monikeskukseen, valvottu, satunnaistettu, yksittäissokkoutettu, prospektiivinen kliininen tutkimus, joka vertasi uutta paklitakselipinnoitettua leikkaavaa AngioSculp-palloa muutoin identtiseen kaupallisesti saatavissa olevaan paljaaseen AngioSculp-palloon potilaille, joilla oli merkittävä (≥ 70 %) sepelvaltimon paljas metallistentin restenoosi. Tutkimus arvioi paklitakselipinnoitteen AngioSculp-pallon tehokkuutta, turvallisuutta ja akuuttia toleranssia estämässä paljaan metallistentin (BMS) restenoosia.

Yhteensä 61 potilasta otettiin sisään viiteen kliiniseen laitokseen: 4 laitosta Saksassa ja 1 laitos Brasiliassa. Kolmekymmentäkolme potilasta satunnaistettiin paklitakselipinnoitettulle pallolle ja 28 satunnaistettiin paljaaseen verrokiryhmään. Hoito-ohjelman vaatima seuranta sisälsi kvantitatiivisen sepelvaltimon pallolaajuksen (QCA), joka suoritettiin kuusi kuukautta indeksitoimenpiteen jälkeen, ja kliinisen seurannan 30 päivää ja 6, 12 ja 24 kuukautta indекsitoimenpiteen jälkeen.

Sokkoutettu ja itsenäinen ydinlaboratorio suoritti kaikkien kuvien QCA-analyysin interventiomenetelmälle, kaikki 6 kuukauden seurantalopalloajennukset, kohdelesion revaskularisaation 6 kuukauden seurantaan saakka, ja muut suunnittelemattomat pallolaajuennukset tai uudet interventiot 6 kuukauden saakka. Lisäksi sokkoutettu ja itsenäinen Kliinisten tapahtumien toimikunta (CEC) ratkaisi kaikki kuolemat. Sydäninfarkti, kohdelesion ja kohdesuonen revaskularisaatio, ja laitteen toimintavai.

Ensisijainen tehokkuustavoite oli osoittaa vähentyneen segmentin myöhäinen lumenin menetys (LLL) pinnoitetun pallon ryhmässä verrattuna paljaaseen ryhmään 6 kuukauden kohdalla QCA-analyysia kohti. Toissijaiset päätetapahtumat sisälsivät menettelyn onnistumisen, merkittävät haitalliset sydäntapahtumat (MACE) 6 kuukauden jälkeen, ja yksittäiset kliiniset päätetapahtumat kuolema, stentitromboosi, sydäninfarkti ja sepelvaltimon revaskularisaation 6 kuukauden jälkeen. Lisäksi potilaita seurattiin samojen yksilöllisten kliinisten päätetapahtumien, kuoleman, stentitromboosin, sydäninfarktin ja sepelvaltimon revaskularisaation varalta 12 kuukautta pitkäkestoisien turvallisuuden arvioimiseksi.

Tulokset analysoitiin hoitoaikien (ITT) ja hoito-ohjelmakohtaisuuden (PP) perusteella. ITT-kohderyhmä koostui potilasryhmittelystä satunnaistamismääräyksen mukaisesti riippumatta varsinaista saadusta hoidosta. PP-kohderyhmä koostui potilasryhmittelystä varsinaisen saadun hoidon mukaisesti. Kaikki 28 potilasta (ja 30 leesiota), jotka oli satunnaistettu paljaaseen ryhmään, hoidettiin onnistuneesti paljaalla AngioSculp-laitteella, ja heidät voitiin ottaa mukaan ITT- ja PP-analyysiin. Koska kolme potilasta pinnoitetussa ryhmässä ei saanut hoitoa pinnoitetulla AngioSculp-laitteella, kolme 33 potilasta ja leesiota pinnoitetussa ITT-potilasryhmässä poissuljettiin PP-kohderyhmästä, jättäen jäljelle 30 potilasta/leesiota PP-ryhmään.

ENSISIJAINEN TEHOIKUUSPÄÄTETAPAHTUMA

Myöhäinen lumenin menetys 6 kuukauden kohdalla

PATENT-C -koe vastasi ensisijaisia tutkimuksen päätetapahtumaa segmentissä LLL (laskettu erona angiografisen segmentin pienimmän lumenin läpimitan [MLD] välillä toimenpiteen jälkeen ja 6 kuukauden seurannan kohdalla) QCA:n arvioimana. LLL 6 kuukauden kohdalla paljaalla pallolla oli $0,48 \pm 0,51$ sekä ITT-että PP-analyysille verrattuna $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) ja $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) pinnoitetulla ITT- ja PP-ryhmillä vastaavasti (taulukko 1).

Taulukko 1: LLL 6 kuukauden seurannassa QCA:lla (ITT- ja PP-kohderyhmä)

		Analyysia varten käytettävissä olevat leesiot	Paljas pallo	Paklitakselipinnoitettu pallo	p-arvo
Segmentin	ITT	27 paljasta/ 27	0,48±	0,17±	0,01
LLL, mm		pinnoitettua	0,51*	0,40*	
Segmentin	PP	27 paljasta/ 24	0,48±	0,12±	0,009
LLL, mm		pinnoitettua	0,51*	0,26*	

* Arvot ovat keskiarvoja \pm SD

TOISSIJAISET PÄÄTETAPAHTUMAT JA JATKUVA

TURVALLISUUSVALVONTA

Toimenpiteen onnistuminen

Hoito-ohjelman mukaisesti, joka määrittä toimenpiteen onnistumiseksi < 50 % läpimitan stenosisen (Core Lab -analyysillä) ja sairaalan MACEn puuttumisen, kolme potilasta, joissa AngioSculptia ei voitu ylittää/viedä eteenpäin leesiota otettiin huomioon laitteen toimintahäiriönä, mutta ei toimenpiteen epäonnistumisina. Lisäksi, koska hoito-ohjelma totesi, että toimenpiteen onnistumisprosentti laskettiin niiden potilaiden määränä, joissa menettely onnistui, jaettuna niiden potilaiden kokonaismäärällä, joita hoidettiin lääkepinnoitetulla AngioSculp-laitteella, ja ne kolme potilasta, joita ei hoidettu AngioSculpt-laitteella, poistettiin menettelyn onnistumisprosentin laskelmasta. Onnistumisprosentti oli siten 100 % lääkepinnoitetussa ryhmässä ja 92,6 % paljaan pallon ryhmässä. Epäonnistumisen lähde paljaassa ryhmässä sisälsi yhden potilaan, joka koki sairaalan MACEn ja toisen potilaan, jolla oli > 50 % lopullisen jäämälapimitan stenosisi QCA:lla. Onnistumisprosentit näytetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Toimenpiteen onnistumisprosentti

Toimenpiteen onnistumisprosentti	Paljas pallo	Paklitakselipinnoitettu pallo	p-arvo
----------------------------------	--------------	-------------------------------	--------

Onnistumisprosentti, onnistuminen/potilaiden kokonaismäärä, joita hoidettiin AngioSculp-laitteella (%)

25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2
-----------------	---------------	-----

Arvot ovat n (%) * Angiogrammi ei saatavissa yhdelle potilaalle paljaassa ryhmässä, joten ei voi olla varma toimenpiteen onnistumisesta; siksi N = 27 potilasta.

MACE 6 kuukauden saakka

Ratkaistu MACE määritettiin sydänkuolemaksi, kohdesuonen MIksi tai kliinisesti määritetyksi kohdelesion revaskularisaatioksi (TLR) 6 kuukauden jälkeen. MACE-prosentit laskettiin laskemalla yksi tapahtumatyyppi potilasta kohden: kun potilas saavutti päätetapahtuman, saman päätetapahtuman myöhempiä tapahtumia ei laskettu tälle potilaalle. 6 kuukauden sisällä indeksitoimenpiteestä kumulatiivinen MACE-prosentti oli 32,1 % paljaassa ryhmässä ja 6,1 % pinnoitetussa ryhmässä. Kohdesuonen MI (TV-MI) -prosentti oli 7,1 % paljaassa ryhmässä ja nolla pinnoitetussa ryhmässä. Kliinisesti määritetyt TLR:n prosentti oli 32,1 % paljaassa ryhmässä verrattuna 3 % pinnoitetussa ryhmässä. Potilaita ei kuollut sydäimestä aiheutuneisiin syihin paljaassa ryhmässä ja 1 potilas (3 %) pinnoitetussa ryhmässä koki

sydänkuoleman. Sydänkuolema pinnoitetulla potilaalla määritettiin toissijaiseksi ei-kohdesuonen MI:ksi, joka johtui ei-TV:Rstä, joka oli suoritettu päivää ennen kuolemaa. Taulukko 3 ja taulukko 4 tekevät yhteenvedon MACE-prosentista 6 kuukauteen saakka toimenpiteen jälkeen ITT- ja PP-kohderyhmässä.

Taulukko 3: Toissijainen MACE-päätetapahtuma 6 kuukauden seurannassa, ITT-kohderyhmä

Toissijaisen päätetapahtuman esiintyvyys	Paljaspallo, N=28 potilasta	Paklitakseli-pinnoitettu pallo, N=33 potilasta	p-arvo
Mikä tahansa MACE	9 (32.1%)	2 (6.1%)	0.016
Sydänkuolema	0	1 (3.0%)	1.0
Kohdesuonen MI	2* (7.1%)	0	0.21
Kliinisesti määritetty TLR	9* (32.1%)	1 (3.0%)	0.004

Arvot on n (%), * Yksi potilas paljaassa ryhmässä koki kaksi TV-MI:tä ja yhden TLR:n, mutta laskettiin sellaiseksi, joka on saavuttanut päätetapahtumat kerran tavanomaisen sopimuksen mukaisesti.

Taulukko 4: Toissijainen MACE-päätetapahtuma 6 kuukauden seurannassa, PP-kohderyhmä

Toissijaisen päätetapahtuman esiintyvyys	Paljaspallo, N=28 potilasta	Paklitakseli-pinnoitettu pallo, N=30 potilasta	p-arvo
Mikä tahansa MACE	9 (32.1%)	1 (3.3%)	0.005
Sydänkuolema	0	1 (3.3%)	1.0
Kohdesuonen MI	2* (7.1%)	0	0.23
Kliinisesti määritetty TLR	9* (32.1%)	0	0.0006

Arvot ovat n (%), * Yksi potilas paljaassa ryhmässä koki kaksi TV-MI:tä ja yhden TLR:n, mutta laskettiin sellaiseksi, joka on saavuttanut päätetapahtumat kerran tavanomaisen sopimuksen mukaisesti.

Yksilölliset kliiniset päätetapahtumat 6 kuukauteen saakka

Kaikkia potilaita seurattiin stenttitromboosin (esiintyvyys ja ajoitus), kuoleman (sydän/ei-sydän), MI:n (kohdesuoni tai infarkti), ja toistuvan revaskularisaation (kliinisesti määritetty TLR, kliinisesti määritetty TVR, revaskularisaatio) yksilöllisten kliinisten päätetapahtumien varalta 6 kuukauden ajan. Yksilölliset kliiniset päätetapahtumaprosentit laskettiin laskemalla kunkin tyyppin yksi tapahtuma potilasta kohti; kerran. Kummassakaan ryhmässä ei ollut stenttitromboosin tapauksia. Edellisessä kohdassa (MACE 6 kuukauden jälkeen) merkityn sydänkuoleman lisäksi yksi potilas paljaassa ryhmässä koki ei-sydänkuoleman (ITT- ja PP-analysit). MI-prosentit olivat samat kummassakin ryhmässä. Kliinisesti määritetyn TVR:n prosentti oli 35,7 % paljaassa ryhmässä, sisältäen 9 potilasta (32,1 %), jotka myös täyttivät kliinisesti määritetyn TLR:n päätetapahtuman (ITT ja PP). Paljaassa ryhmässä yksi potilas koki kliinisesti määritetyn TLR:n (ja siksi myös TVR:n) ITT-analysissä. Koska tämä potilas ei ollut mukana PP-kohderyhmässä, koska hän ei saanut lääkettä AngioSculptia, pinnoitetun ryhmän PP-kohderyhmässä ei ollut potilaita, jotka kokivat kliinisesti määritetyn TVR:n tai TLR:n. Yksilölliset kliiniset päätetapahtumaprosentit 6 kuukauden jälkeen näytetään taulukoissa 5 ja 6, jotka tiivistävät tapahtumat 12 kuukauteen saakka.

Kuolema, sydäninfarkti, sepelvaltimon revaskularisaatio ja stenttitromboosi 24 kuukauteen saakka

Vaikka ei osana virallista toissijaista päätetapahtuma-analysia, kaikkia potilaita seurattiin myös kuoleman, MI:n, sepelvaltimon revaskularisaation ja stenttitromboosin varalta 24 kuukauden ajan osana jatkuvaa turvallisuusvalvontaa. 6 ja 12 kuukauden seurannan välillä yksi potilas pinnoitetussa ryhmässä kuoli, toissijaisena TV-MI:hin ja mahdolliseen erittäin myöhäiseen stenttitromboosiin (ST). Sydänkuolema tällä potilaalla luokiteltiin tutkimuslaitteeseen tai -toimenpiteeseen liittymättömäksi tutkijan arvioinnin mukaisesti, ja CEC vahvisti tämän. CEC teki lisämäärittelyn mahdollisesta erittäin myöhäisestä ST:stä ja TV-MI:stä konservatiivisena toimenpiteenä sillä perusteella, että ei ollut riittävästi lähdeasiakirjoja näiden tapahtumien poissulkemiseksi. Koska mahdollinen stenttitromboosi esiintyi > 1 vuosi indokoitimenpiteen jälkeen (1 vuosi ja kolme päivää jälkeen), se luokiteltiin erittäin myöhäisenä ARC-konsensusasiakirjan mukaisesti. Koska se oli kuitenkin 12±2 kuukauden yhden vuoden seurantaikkunan sisällä, se otettiin mukaan 12 kuukauden tapahtumaprosenttien laskentaan. Taulukko 5 (ITT) ja 6 (PP) tiivistävät tapahtumaprosentit seurannan 24 kuukauteen saakka.

Taulukko 5: Ratkaistu kuolema, sydäninfarkti, sepelvaltimon revaskularisaatio ja stenttitromboosi 24 kuukauteen saakka, ITT-kohderyhmä

Kliininen päätetapahtuma	Paljaspallo, N=28 potilasta	(n)* pinnoitettu pallo, N=33 potilasta	p-arvo
Tapahtumat 6 kuukauden aikana			
Stenttitromboosi	0	28	0 33 -
Kuolema	1 (3.6%)	28	1 (3.0%) 33 1.0
Sydän	0	28	1 (3.0%) 33 1.0
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	0 33 0.46
MI	2 (7.1%)	28	1 (3.0%) 33 0.6
Kohdesuonen MI	2 (7.1%)	28	0 33 0.21
Ei-kohdesuonen MI	0	28	1 (3.0%) 33 1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (32.1%)	28	1 (3.0%) 33 0.004
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (35.7%)	28	1 (3.0%) 33 0.0016
Revaskularisaatio†	12 (42.9%)	28	6 (18.2%) 33 0.05

Tapahtumat 12 kuukauden aikana			
Stenttitromboosi	0	27	1 (3.2%) 31 1.0
Kuolema	1 (3.6%)	28	2 (6.3%) 32 1.0
Sydän	0	27	2 (6.3%) 32 0.5
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	0 31 0.47
MI	2 (7.4%)	27	2 (6.3%) 32 1.0
Kohdesuonen MI	2 (7.4%)	27	1 (3.2%) 31 0.6
Ei-kohdesuonen MI	0	27	1 (3.1%) 32 1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.2%) 31 0.004
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (37.0%)	27	1 (3.2%) 31 0.0016
Revaskularisaatio†	12 (44.4%)	27	7 (21.9%) 32 0.094

Tapahtumat 24 kuukauden aikana			
Stenttitromboosi	0	27	1 (3.2%) 31 1.0
Kuolema	1 (3.6%)	28	3 (9.4%) 32 0.6
Sydän	0	27	2 (6.3%) 32 0.5
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	1 (3.3%) 30 1.0
MI	3 (11.1%)	27	2 (6.3%) 32 0.7
Kohdesuonen MI	3 (11.1%)	27	1 (3.2%) 31 0.3
Ei-kohdesuonen MI	0	27	1 (3.2%) 31 1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (33.3%)	27	1 (3.3%) 30 0.004
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (37.0%)	27	2 (6.7%) 30 0.008
Revaskularisaatio†	12 (44.4%)	27	7 (22.6%) 31 0.097

Arvot ovat n (%)

* Potilaiden lukumäärä saatavissa olevilla tiedoilla/nimittäjänä laskentaa varten. Esimerkiksi 12 kuukauden prosentit paljaassa ryhmässä, yksi potilas kuoli (sydän) ennen 6 kuukauden seuranta, siksi n = 27 lukuun ottamatta mahdollista/ei-sydän kuolemaa, joka on n = 28 kuukauden prosentteille pinnoitetussa ryhmässä, yksi potilas, jolla ei ollut 12 kuukauden seuranta ja toinen potilas, jolla oli sydänkuolema, ei-TV-MI ja revaskularisaatio. Siksi n = 32 noille parametreille ja n = 31 jäljellä oleville parametreille.

†TVR sisältää TVR/ei-TLR ja TLR

‡Revaskularisaatiot sisälsivät potilaita, joilla oli TLR, TVR ja ei-TV

Taulukko 6: Ratkaistu kuolema, sydäninfarkti, sepelvaltimon revaskularisaatio ja stenttitromboosi 24 kuukauteen saakka, PP-kohderyhmä

Kliininen päätetapahtuma	Paljaspallo, N=28 potilasta	(n)* pinnoitettu pallo, N=30 potilasta	p-arvo
Tapahtumat 6 kuukauden aikana			
Stenttitromboosi	0	28	0 30 -
Kuolema	1 (3.6%)	28	1 (3.3%) 30 1.0
Sydän	0	28	1 (3.3%) 30 1.0
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	0 30 0.48
MI	2 (7.1%)	28	1 (3.3%) 30 0.61
Kohdesuonen MI	2 (7.1%)	28	0 30 0.23
Ei-kohdesuonen MI	0	28	1 (3.3%) 30 1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (32.1%)	28	0 30 0.0006
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (35.7%)	28	0 30 0.0003
Revaskularisaatio†	12 (42.9%)	28	5 (16.7%) 30 0.04
Tapahtumat 12 kuukauden aikana			
Stenttitromboosi	0	27	1 (3.6%) 28 1.0

Klininen päätapahtuma	Paljas pallo, N = 28 potilasta	(n)*	Paklitakseli-pinnoitettu pallo, (n)* N = 30 potilasta	p-arvo	
Tapahtumat 6 kuukauden aikana					
Stenttitromboosi	0	28	0	30	-
Kuolema	1 (3.6%)	28	1 (3.3%)	30	1.0
Sydän	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	0	30	0.48
MI	2 (7.1%)	28	1 (3.3%)	30	0.61
Kohdesuonen MI	2 (7.1%)	28	0	30	0.23
Ei-kohdesuonen MI	0	28	1 (3.3%)	30	1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (32.1%)	28	0	30	0.0006
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (35.7%)	28	0	30	0.0003
Revaskularisaatio‡	12 (42.9%)	28	5 (16.7%)	30	0.04
Tapahtumat 12 kuukauden aikana					
Kuolema	1 (3.6%)	28	2 (6.9%)	29	1.0
Sydän	0	27	2 (6.9%)	29	0.5
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	0	28	1.0
MI	2 (7.4%)	27	2 (6.9%)	29	1.0
Kohdesuonen MI	2 (7.4%)	27	1 (3.6%)	28	0.6
Ei-kohdesuonen MI	0	27	1 (3.5%)	29	1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (33.3%)	27	0	28	0.0007
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (37.0%)	27	0	28	0.0003
Revaskularisaatio‡	12 (44.4%)	27	6 (20.7%)	29	0.09
Tapahtumat 24 kuukauden aikana					
Stenttitromboosi	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Kuolema	1 (3.6%)	28	3 (10.3%)	29	0.6
Sydän	0	27	2 (6.9%)	29	0.5
Ei-sydän	1 (3.6%)	28	1 (3.7%)	27	1.0
MI	3 (11.1%)	27	2 (6.9%)	29	0.7
Kohdesuonen MI	3 (11.1%)	27	1 (3.6%)	28	0.4
Ei-kohdesuonen MI	0	27	1 (3.6%)	28	1.0
Kliinisesti määritetty TLR	9 (33.3%)	27	0	27	0.002
Kliinisesti määritetty TLR†	10 (37.0%)	27	1 (3.7%)	27	0.005
Revaskularisaatio‡	12 (44.4%)	27	6 (21.4%)	28	0.09

Arvot ovat n (%)

* Potilaiden lukumäärä saatavissa olevilla tiedoilla/nimittäjän laskentaa varten. Esimerkiksi 12 kuukauden prosentit paljaassa ryhmässä, yksi potilas kuoli (sydän) ennen 6 kuukauden seuranta, siksi n = 27 lukuun ottamatta mahdollista/ei-sydän kuolemaa, joka on n = 28. 12 kuukauden prosentille pinnoitetussa ryhmässä, yksi potilas, jolla ei ollut 12 kuukauden seuranta ja toinen potilas, jolla oli sydänkuolema, ei-TV-MI ja revaskularisaatio. Siksi n = 29 noille parametreille ja n = 28 jäljellä oleville parametreille.

† TVR sisältää TVR/ei-TLR ja TLR

‡ Revaskularisaatioit sisältäviä potilaita, joilla oli TLR, TVR ja ei-TV

MATERIAALIT, JOITA ON KÄYTETTÄVÄ ANGIOSCUPT®X-KATETRIN KANSNA

VAROITUS - Käytä vain kertakäyttöisiä tarvikkeita. Ei saa steriloida uudestaan tai käyttää uudestaan.

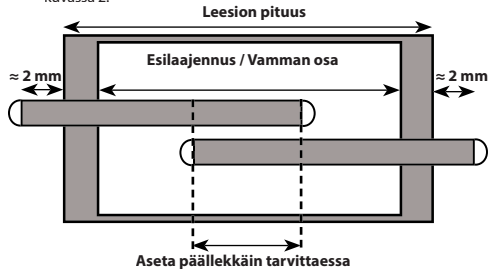
- Reisi-, olkavarsi- tai värttinävaltimon ohjainkatetri (≥ 6 F)
- Hemostaasiventtiili
- Tavallisella keittosuolaliuksella suhteessa 1:1 laimennettu varjoaine
- Steriiliä heparinoitua tavallista keittosuolaliusta
- 10 ja 20 ml:n ruiskut huuhdeltua ja pallon valmistelua varten
- Täyttölaitte (tyhjennyslaite)
- 0,014" sepelvaltimo-ohjainlanka
- Ohjainlangan sisäänveijä
- Ohjainlangan pyörin
- Röntgenvarjoainetta
- Jakoletkusto (paineen seurantaan ja varjoaineen ruiskutukseen), paineletkun jatke

IX. KÄYTTÖOHJEET

AngioSculpt®X-katetrin valmistelu ja käyttö

Tarkasta huolellisesti ennen AngioSculpt®X-katetrin käyttöä, että katetrisa ei ole vaurioitua ja että se on ehjä. Ei saa käyttää, jos katetri on taipunut, mutkalla, jos siitä puuttuu osia tai on muita vaurioita. Ei saa käyttää, jos sisäpakkkaus on avattu tai vaurioitunut.

1. Anna potilaalle esilääkitys asianmukaisella kaksois-antitrombooteilla, antikoagulantilla ja sepelvaltimon vasodilaattorilla hoitolaituksen perkutaneisia sepelvaltimoiden interventioita koskevan hoito-ohjelman mukaisesti.
2. Tee ennen välineen käyttöä sepelvaltimon angiografia näkymällä, joka esittää kohdelesion parhaiten.
3. Vie valittu 0,014" sepelvaltimon ohjainlanka kohdelesioon taakse.
4. Esilajajenna leesiota pinnoittamattomalla vakio-PTCA-pallolla, jonka koko on pienempi kuin viitesuoni.
5. Jos useita AngioSculpt®X-katetreja tarvitaan hoidon suorittamiseksi, peräkkäin käytettyjen AngioSculpt®X-katetrin tulisi olla minimaalisen kokoisia ja sijoitettu siten, että pallot menevät päällekkäin sen mukaan mikä on tarpeen leesion ja esilajajennettun osan reunojen peittämiseksi. AngioSculpt®X-katetrin olisi ulotuttava noin 2 mm proksimaalisesti ja distaalisesti esilajajennettua osaa pidemmälle. Huolellisuutta on noudatettava, ettei koko laajennusosaa pidennetä tarpeettomasti. Esimerkki näytetään kuvassa 2.



Kuva 2. Pallojen koot on valittu siten, että ne menevät päällekkäin juuri tarvittavan verran leesion hoitamiseksi asianmukaisesti

6. Käytä steriiliä tekniikkaa, poista sopivankokoinen (≤ 1,0 x viitesuonen läpimitta (RVD)) AngioSculpt®X-katetri steriilistä pakkauksesta ja aseta steriilille alueelle.
 7. Noudata varovaisuutta: AngioSculpt®X-palloa on käsiteltävä kuivilla steriileillä käsin ainoastaan kun se on mahdollista ennen käyttöä. Huolellisuutta on noudatettava AngioSculpt®X-katetrin pinnoitetun pallonosan tarpeettoman kosketuksen minimoimiseksi valmistelun ja sisäänniennin aikana.
 8. Poista styletti ohjainlangan luumenista ja suojaletku pallosta.
 9. Tarkasta katetri varmistukseksi, että kaikki osat ovat koskemattomia.
 10. Huuhtelee ohjainlangan luumenia keittosuolaliuksella. Oje huolellinen, että pallo pysyy kuivana.
 11. Noudata varovaisuutta: AngioSculpt®X-katetriä ei saa upottaa keittosuolaliukseen. Vaihda laite, jos sen pallo on koskenut nesteisiin ennen käyttöä.
 12. Kiinnitä katetripallon täyttöpörttiin 20 ml:n ruisku, joka on täytetty 2-3 ml:lla röntgenvarjoainetta.
 13. Aspiroi/poista ilma katetripallon luumenista 2-3 ml röntgenvarjoainetta sisältävällä 20 ml:n ruiskulla ja jätä alipaineiseksi 30 sekunnin ajaksi.
 14. Poista alipaine varovasti 20 ml:n ruiskusta ja irrota se pallon täyttöpörtistä.
 15. Kiinnitä pallon täyttöpörttiin täyttölaitte (tyhjennyslaite), joka sisältää röntgenvarjoaineen ja tavallisen keittosuolaliuksen seosta suhteessa 50:50, muodostamalla kaarevan nestepinnan. Varo, ettei ilmakupla pääse katetrin palloluumeniin.
 16. Aspiroi täyttölaitteen avulla ja lukitse alipaineiseksi.
- HUOMAA: Kaikki ilma on poistettava pallosta ja korvattava varjoaineella ennen katetrin viemistä elimistöön (toista tarvittaessa vaiheet 11-14).**
- Noudata varovaisuutta: Hoidon suorittamisen varmistamiseksi AngioSculpt®X-katetriä ei saa koskaan täyttää, ennen kuin se saavuttaa kohdelesion.**

15. Vie AngioSculpt®X-katetriä eteenpäin sepelvaltimon ohjainlangan yli kohdelesioon.
- HUOMAA:** Kun lataat katetrin takakautta ohjainlankaan, katetriä on tuettava ja varmistettava, että ohjainlanka ei pääse kosketukseen pallon kanssa. AngioSculpt®X-katetriä ei saa viedä eteenpäin tai vetää taaksepäin ohjainlangan taipuisan osan yli. Katetriä ei saa työntää eteenpäin eikä vetää taaksepäin, ellei palloa ole täysin tyhjenetty alipaineella. Jos käsittelyn aikana tuntuu vastusta, vastuksen syy on selvittävä ennen toimenpiteiden jatkamista.
- Noudata varovaisuutta:** Jotta asianmukainen lääketoimitus varmistettaisiin, AngioSculpt®X-katetriä on vietävä eteenpäin kohdepaikalle tehokkaalla tavalla ja se on täytettävä heti. Pidä pallo täytettynä vähintään 30 sekunnin ajan.
16. Sijoita pallo suhteessa leesioon, varmistaen vähintään 2 mm peittävyys proksimaalisesti ja distaalisesti esilaajennetun leesion osan reunojen yli, ja täytä pallo sopivaan paineeseen (katso tuotepakkauksen mukana tuleva Yhdenmukaisuuskaavio).
17. Täytä AngioSculpt®X-palloa seuraavan suositellun käytännön mukaisesti:
- 2 ilmakehän paine
 - Lisää täyttöpainetta 2 ilmakehällä 10–15 sekunnin välein, kunnes väline on aivan täynnä
 - Voidaan lääkärin harkinnassa täyttää enimmäispaineeseen, joka on enintään RBP (ottaen huomioon välineen arvioitu täyttölämpömitta tietyssä paineessa)
18. Tee välineellä tehdyin hoidon jälkeen kohdelesioon sepelvaltimon angiografia (samoilla näkymillä kuin vaiheessa 2).
19. Poista AngioSculpt®-väline suuntaamalla alpainetta täyttölaitteeseen. Varmista, että pallo on kokonaan tyhjentynyt. Katetrin saa vetää pois vain tarttumalla hypoletkun varteen.
- HUOMAA:** Katetrin vartta ei saa kiertää yli 180 astetta, kun kärki on juuttunut. Katetrin luer-napaa ei saa kääntää yli viittä (5) kierrosta käytön aikana. Katetrin manipulaatio, mukaan lukien liike eteen- ja taaksepäin, on suoritettava tarttumalla katetrin varteen.
20. Tarkasta kaikki osat varmistaksesi, että katetri on koskematon. Noudata laitoksen menettelyä biovaarallisten jätteiden hävittämiseksi. Jos laitteessa ilmenee toimintahäiriö tai vikoja havaitaan tarkastuksessa, huuhtele ohjainlangan luomen ja puhdista katetrin ulkopinta keittosuolaliuoksella, vararosti katetri suljettuun biovaarapussiin ja ota yhteyttä Spectraneticsiin tai valtuutettuun EU-edustajaan saadaksesi lisäohjeita.
- HUOMAA:** Aina kun mahdollista, AngioSculpt®X-katetrin tulisi olla suonen viimeinen hoito.
21. Poista kaikkien interventioiden jälkeen sepelvaltimon ohjainlanka ja tee kohdelesioon sepelvaltimon angiografia (samoilla näkymillä kuin vaiheessa 2).
22. Poista kaikki katetrin ja hoida valtimoyhteyksikohtahoitotaitoksen hoito-ohjelman mukaisesti.

X. VALMISTAJAN RAJOITETTU TAKUU

Valmistaja takaa Lääkeperinnoitetun leikkaavan AngioSculpt®X PTCA-pallokatetrin materiaali- ja valmistusvirheiden varalta, kun se käytetään ennen ilmoitettua "Viimeistä käyttöpäivämäärää", ja kun pakkaus on avaamaton ja vaurioitumaton välittömästi ennen käyttöä. Valmistajan vastuu tämän takuun nojalla rajoittuu viallisen lääkeperinnoitetun AngioSculpt®X PTCA:n vaihtoon tai ostohinnan hyvittämiseen. Valmistaja ei ole vastuussa satunnaisista, erityisistä tai seuraamuksellisista vaurioista, jotka aiheutuvat lääkeperinnoitetun AngioSculpt®X PTCA:n käytöstä. Lääkeperinnoitetun AngioSculpt®X PTCA:n vaurioituminen, jonka on aiheuttanut väärinkäyttö, muokkaus, virheellinen säilytys tai käsittely, tai muu näiden ohjeiden noudattamisen laiminlyönti mitätöi tämän rajoitetun takuun. **TÄMÄ RAJOITETTU TAKUU ANNETAAN NIMENOMaisesti KAIKKIEN MUIDEN TAKUIDEN SIJAAN, NIMENOMaisesti TAI EPÄSUORIEN, MUKAAN LUKIEN EPÄSUORA TAKUU KAUPPAKELPOISUDESTA TAI SOPIVUUDESTA TIETYYN TARKOITUKSEEN.** Kukaan henkilö tai entiteetti, mukaan lukien valmistajan valtuutettu edustaja tai jälleenneuvjy, ei voi laajentaa tai jatkaa tätä rajoitettua takuuta, ja mahdolliset väitetyt yritykset tehdä näin eivät ole täytäntöönpanokelpoisia valmistajaa vastaan

Powlekany lekiem cewnik z balonem tnącym do przeskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) AngioSculpt®X System dostarczania do szybkiej wymiany (RX)

Polish / Polski

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

PRZED UŻYCIEM UWAGNIE PRZECZYTAĆ WSZYSTKIE INSTRUKCJE. NIEPRZESTRZEGANIE WSZYSTKICH OSTRZEŻEŃ I ŚRODKÓW OSTROŻNOŚCI MOŻE SKUTKOWAĆ POWIKŁANIAM.

UWAGA: Niniejsza instrukcja odnosi się do balonów o wszystkich średnicach i długościach.

JĄŁOWE: Wyrób sterylizowany gazowym tlenkiem etylenu. Produkt niepirogenny. Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.

ZAWARTOŚĆ: Jeden (1) cewnik PTCA z balonem tnącym powlekany lekiem AngioSculpt®X.

PRZECHOWYWANIE: Przechowywać w suchym, ciemnym i chłodnym miejscu.

XI. OPIS WYROBU

1. Opis cewnika PTCA

Cewnik PTCA z balonem tnącym powlekany lekiem AngioSculpt®X to standardowy cewnik PTCA z balonem tnącym blisko końca dystalnego. Na końcu dystalnym cewnika jest umieszczony konwencjonalny balon z mieszanki nylonowej oraz element tnący z nitinolu z trzema spiralnymi rozpórkami owijającymi się wokół balonu. Rozpórki tworzą ogniskowe koncentracje siły rozszerzającej, które minimalizują poślizg balonu i wspomagają rozszerzanie światła tętnic wykazujących tendencję do zwężania się. Balon tnący jest powlekany specjalistycznym preparatem zawierającym lek przeciwnaproliferacyjny paklitaksel. Powlekany lekiem balon tnący jest przeznaczony do powiększania się do określonej średnicy i długości przy określonym ciśnieniu. Konwencjonalne znaczniki radioceniujące pomagają w umiejscowieniu balonu w zwężeniu.

Rycina 1 pokazuje dystalny odcinek cewnika z balonem tnącym. Koniec proksymalny balonu jest połączony z kanałem do napełniania balonu. Produkt jest oferowany na platformie dostawczej szybkiej wymiany (RX) i dostępny w postaci balonów o średnicy od 2,0 do 3,5 mm w skokach co 0,5 mm i w długościach balonu tnącego 10, 15 i 20 mm. Długość cewnika wynosi około 137 cm i jest kompatybilna z przewodnikami 0,014-calowymi i cewnikami prowadzącymi 6F. Cewnik jest dostarczany w stanie jałowym i przeznaczony do jednorazowego użytku.

Rycina 1: Odcinek dystalny cewnika do przeskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) z balonem tnącym powlekany lekiem PTCA AngioSculpt®X



2. Opis powłokania lekiem

Powłokę lekową stanowi preparat niepolimerowy składający się z paklitakselu jako czynnego składnika farmaceutycznego i substancji pomocniczej — kwasu niedwuhydrogwaretowego (NDGA). Powłoka pokrywa powierzchnie robocze balonu, część stożków balonu i element tnący cewnika AngioSculpt®X ze średnim stężeniem powierzchniowym o wartości 3 µg/mm². Najważniejszą cechą funkcjonalną preparatu jest umożliwienie uwalniania paklitakselu do tkanki ściany naczyń w trakcie napełniania.

II. WSKAZANIA

Powlekany lekiem balon tnący PTCA AngioSculpt®X jest wskazany do leczenia hemodynamicznie istotnego zwężenia tętnic wieńcowych, łącznie z restenozą w stencie, w celu poprawienia perfuzji mięśnia sercowego.

III. PRZECIWWSKAZANIA

Cewnik AngioSculpt®X nie powinien być używany do następujących przypadków:

- Zmiany w tętnicach wieńcowych niekwalifikujące się do leczenia drogą rewaskularyzacji przeskórnej.
- Skurcz tętnicy wieńcowej w przypadku braku istotnego zwężenia.
- Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na paklitaksel lub związków pochodne paklitakselu.

- Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować zalecanej terapii przeciwfibrinolitycznej i/lub leków przeciwzakrzepowych.
- Kobiety karmiące piersią, w ciąży lub zamierzające zajść w ciążę lub mężczyźni zamierzający być ojcami.

IV. OSTRZEŻENIA

- Aby zmniejszyć ryzyko uszkodzenia naczynia, średnica napełnionego balonu powinna być zbliżona do średnicy naczynia bezpośrednio przed i za miejscem zwężenia.
- PTCA u pacjentów, którzy nie są akceptowalnymi kandydatami do wszczepienia objęcia tętnicy wieńcowej wymaga starannego rozważenia, uwzględniającego ewentualne wsparcie hemodynamiczne w trakcie PTCA, ponieważ leczenie tej populacji pacjentów jest obciążone szczególnym ryzykiem.
- Po wprowadzeniu do układu naczyniowego cewnik należy przemieszczać przy użyciu wysokiej jakości obserwacji fluoroskopowej. Nie wsuwać ani nie wycofywać cewnika, dopóki balon nie zostanie całkowicie opróżniony pod wpływem próżni. W przypadku wycucia oporu podczas przemieszczania należy ustalić jego przyczynę przed kontynuacją.
- Nie przekraczać znamionowego ciśnienia rozrywającego (RBP) podczas napełniania balonu. RBP jest oparte na wynikach testów *in vitro*. Co najmniej 99,9% balonów (z 95% przedziałem ufności) nie ulega rozerwaniu pod ciśnieniem nieprzekraczającym RBP. W celu zapobieżenia nadmiernemu ciśnieniu użyć urządzenia do monitorowania ciśnienia.
- PTCA powinna być wykonywana wyłącznie w szpitalach, w których doraznie wszczepienie objęcia tętnicy wieńcowej może być szybko wykonane w przypadku potencjalnego urazu sercowo-naczyniowego lub zagrażającego życiu powikłania.
- Używać wyłącznie zalecanego środka do napełniania balonów. Nigdy nie należy używać powietrza ani żadnego innego gazu do napełniania balonu.
- Zachować ostrożność podczas używania cewnika AngioSculpt®X w niedawno wprowadzonym stencie. Cewnik AngioSculpt®X nie został przetestowany w badaniach klinicznych w zakresie postdylatacji stentów bądź zmian zlokalizowanych dystalnie względem niedawno wprowadzonych stentów.
- Wyrób powinien być użyty przed upływem daty ważności podanej na opakowaniu.

V. ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Nie zanurzać cewnika AngioSculpt®X w kąpeli solankowej. Kontakt z płynami przed wprowadzeniem może zakłócić dostarczenie leku. Aby zapewnić dostarczenie leku, należy wymienić przed użyciem wszelki wyrób, którego balon miał styczność z płynami.
- Jeśli to tylko możliwe, cewnika AngioSculpt®X należy dotykać przed użyciem wyłącznie w suchych jałowych rękawiczkach. Zachować ostrożność, by zminimalizować styczność z powlekaną częścią balonu cewnika AngioSculpt®X podczas przygotowywania i wprowadzania.
- Aby zapewnić dostarczenie leku:
 - Nigdy nie napełniać cewnika AngioSculpt®X przed jego wprowadzeniem do docelowej zmiany.
 - Cewnik AngioSculpt®X powinien być sprawny (≤ 3 minuty) wprowadzony do miejsca docelowego i niezwłocznie napełniony.
- Utrzymać napełnienie balonu przez co najmniej 30 sekund.
- Powinna być wykonana wstępna dylatacja zmiany przy użyciu standardowego niepowlekanego balonu PTCA.
- Zawsze wprowadzać i wycofywać cewnik AngioSculpt®X pod ciśnieniem ujemnym. Jeśli to tylko możliwe, cewnik AngioSculpt®X powinien stanowić ostateczne leczenie naczynia.
- Cewnik AngioSculpt®X jest przeznaczony do leczenia pojedynczej zmiany u jednego pacjenta; nie używać ponownie cewnika AngioSculpt®X do rozszerzenia dodatkowych zmian.
- Przed angioplastyką sprawdzić cewnik, aby zweryfikować jego sprawność i kompletność oraz upewnić się, że jego rozmiar i długość są odpowiednie do zmiany, do jakiej ma być użyty.
- Cewnik AngioSculpt®X powinien być używany wyłącznie przez lekarzy przeszkolonych w zakresie stosowania przeszłornej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej.

- Odpowiednia podwójna terapia lekiem przeciwfibrinolitycznym, przeciwskrzepowym i wazodylatacyjnym powinna być stosowana przed, w trakcie i po leczeniu przy użyciu cewnika AngioSculpt®X. Leczenie przeciwfibrinolityczne przez okres krótszy niż 3 miesiące po leczeniu przy użyciu cewnika AngioSculpt®X nie było badane, a pacjenci uczestniczący w badaniu obejmującym podanie leku po raz pierwszy człowiekowi otrzymywali podwójną terapię przeciwfibrinolityczną, składającą się z aspiryny i krodigodelu lub aspiryny i tiklopidyny przez co najmniej 3 miesiące po leczeniu przy użyciu cewnika AngioSculpt®X.
- Nie obracać trzonu cewnika o więcej niż 180 stopni, kiedy końcówka jest unieruchomiona.
- Nie obracać cewnika ze złączem Luer o więcej niż pięć (5) obrotów w trakcie użycia.
- Nie wprowadzać i nie wyciągać cewnika AngioSculpt®X przez zwisającą część przewodnika.
- Manipulacja cewnikiem, w tym jego wprowadzanie i wyciąganie, powinna być dokonywana przez uchycenie trzonu rurki typu hubotube.
- W przypadku stwierdzenia nietypowego oporu w trakcie manipulacji cewnikiem albo jeśli podejrzewa się, że przewodnik uległ zagięciu, należy ostrożnie wyjąć całą jednostkę systemu cewnika (cewnik AngioSculpt®X i sterowany przewodnik).
- Jeśli kontrola fluoroskopowa wskazuje, że cewnik AngioSculpt®X został wprowadzony poza koniec przewodnika, należy wyciągnąć cewnik i ponownie wprowadzić drut przed ponownym wprowadzaniem.
- Nie zaleca się używania cewnika AngioSculpt®X w powiązaniu z innymi balonami powlekanymi lekami lub stentami wymyślającymi lek do leczenia tej samej zmiany w ramach tej samej procedury lub w ciągu 90 dni. Nie zostało ocenione bezpieczeństwo skojarzenia różnych leków i wyrobów medycznych.
- NIE sterylizować ponownie i nie używać ponownie tego wyrobu, ponieważ takie działania mogą zmniejszać wydajność lub zwiększać ryzyko skażenia krzyżowego z powodu nieodpowiedniego przygotowania do ponownego użycia.
- Ponowne użycie tego wyrobu jednorazowego użytku może prowadzić do ciężkiego urazu lub zgonu pacjenta oraz unieważnia gwarancję wytwórcy.

VI. INFORMACJE O LEKU

Mechanizm działania

Cewnik PTCA z balonem tnącym powlekanym lekiem AngioSculpt®X zawiera paklitaksel, czyli przeciwproliferacyjny produkt farmaceutyczny specyficzenie wiążący i stabilizujący mikrotubule. Dzięki zablokowaniu depolimeryzacji mikrotubul paklitaksel zaburza inhibicję komórki mięśnia gładkiego oraz proliferację i migrację fibroblastów, a także wydzielanie macierzy pozakomórkowej. Kombinacja tych skutków powoduje inhibicję hiperplazji neointyminalnej, a w efekcie zapobiega restenozie.

Farmakokinetyka

Maksymalny poziom paklitakselu w osoczu po 10 minutach w modelu świńskim wynosił 4,6 ng/ml i był znacznie niższy od poziomu mielosupresji wynoszącego ≥ 85 ng/ml. Po 24 godzinach poziom paklitakselu w osoczu spadł poniżej 0,4 ng/ml. Substancja pomocnicza NDGA nie mogła być wykryta w osoczu (LOQ: 2 ng/ml). Obserwowane poziomy szczytowe i całkowite ekspozycja osocza na cewnik AngioSculpt®X są w związku z tym w przybliżeniu 50-200 razy niższe niż podawane dla paklitakselu farmaceutycznego (trzygodzinny wlew, ułotka dołączana do opakowania produktu Taxol™: $T_{1/2} = \text{od } 12,1 \text{ do } 20,2$ godziny, $C_{\text{maks}} = \text{od } 2170 \text{ do } 3650$ ng/ml, a $AUC = \text{od } 7952 \text{ do } 15007$ ng*h/ml).

Po 10 minutach tkankowy poziom w docelowej zmianie osiągnął 7,1% nominalnej dawki leku, czyli 142 mg/mg. Między 1 i 28 dniem poziom tkankowy ustabilizował się na 1,1% nominalnej dawki leku, czyli 15 ng/mg. Średnie stężenie paklitakselu w tętnicach wieńcowych wynosiło około 10 μM , czyli było zawarte w zakresie stężeń paklitakselu (od 0,1 do 10 μM) o znanej inhibicji proliferacji ludzkich komórek mięśni gładkich tętnicy (Axel i wsp., 1997). Substancja pomocnicza NDGA nie mogła być wykryta w ścianie tętnicy.

Interakcje leku

Cewniki AngioSculpt®X nie był oceniany w żadnych innych badaniach recenzowanych przez innych naukowców. W związku z tym należy sprawdzić interakcje z paklitaksem w instrukcjach stosowania wszystkich równocześnie stosowanych leków. Podczas używania cewnika AngioSculpt®X u pacjenta przyjmującego lek o znanych interakcjach z paklitaksem albo podczas inicjowania terapii lekowej u pacjenta, który niedawno był poddawany leczeniu przy użyciu cewnika AngioSculpt®X, należy uwzględnić możliwość wystąpienia miejscowych i ogólnoustrojowych interakcji leków. Paklitaksel jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450 i stanowi substrat glikoproteiny P. Środki, które konkurują z tymi izoenzymami lub hamują ich działanie mogą skutkować podwyższonym stężeniem paklitakselu. Należy zachować ostrożność podczas podawania paklitakselu wraz ze znanymi substratami lub inhibitorami izoenzymów CYP2C8 i CYP3A4 cytochromu P450, szczególnie kiedy nie są dostępne żadne wiarygodne dane kliniczne świadczące o skutkach interakcji międzylekowych.

Rakotwórczość, genotoksyczność i toksyczność reprodukcyjna

Nie opublikowano żadnych długoterminowych badań na zwierzętach, w których oceniano potencjał karcynogenowy paklitakselu. Nie ma też żadnych adekwatnych i dobrze kontrolowanych badań na temat skutków paklitakselu u kobiet w ciąży lub u mężczyzn zamierzających zostać ojcami. Mechanizm działania paklitakselu obejmuje zakłócenie proliferacji komórek przez stabilizację mikrotubuli, co może skutkować utratą chromosomów w trakcie podziału komórki. Paklitaksel nie wykazywał mutageniczności w teście Ames ani w próbach CHO/HGPRT i próbach Salmonelli, ale wykazano, że jego pośrednie działanie powoduje fragmentację DNA w testach mikrodrodowych in vitro i in vivo. Istniały także doniesienia wskazujące, że paklitaksel powoduje aberracje chromosomowe w pierwotnych limfocytach człowieka.

Lekarz prowadzący powinien dokonać bilansu potencjalnych korzyści medycznych zastosowania cewnika AngioSculpt®X oraz potencjalnych zagrożeń genotoksycznych i reprodukcyjnych.

VII. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do możliwych skutków niepożądanych należą między innymi:

<ul style="list-style-type: none">• Zgon• Atak serca (ostry zawał mięśnia sercowego)• Całkowita okluzja leczonej tętnicy wieńcowej• Rozszczepienie, perforacja, rozzerwanie lub uraz tętnicy wieńcowej• Tamponada osierdziowa• Braku powrotu/powolny powrót prawidłowej perfuzji naczyńa poddanego zabiegowi• Doraźne obejście tętnicy wieńcowej (CABG)• Doraźna przeszczepna interwencja wieńcowa• CVA/udar• Pseudotętniak• Restenoza rozszerzonego naczyńa• Niestabilna dusznica• Zakrzep z zatorami lub zatrzymane komponenty wyrobu	<ul style="list-style-type: none">• Nieregularny rytm pracy serca (arytmie, w tym zagrażające życiu arytmie komorowe)• Ciężkie niskie (niedociśnienie)/wysokie (nadciśnienie) krwi• Skurcz tętnicy wieńcowej• Krwawienie lub krwiak• Konieczność przetoczenia krwi• Chirurgiczna korekta miejsca dostępu naczyńowego• Tworzenie ścieżki dla przepływu krwi między tętnicą i żyłą w pachwinie (przetoka tętnico-żylna)• Reakcje lekowe, reakcje alergiczne na barwnik RTG (środek kontrastowy)• Zakażenie• Reakcja alergiczna na powłokę lekową
---	---

Mogą też wystąpić inne dotychczas nieznanne zdarzenia niepożądane.

VIII. PODSUMOWANIE BADANIA KLINICZNEGO

Wieloośrodkowe badanie kliniczne z podaniem leku po raz pierwszy człowiekowi

SCHEMAT BADANIA

PATENT-C był pierwszym prospektywnym, pojedynczo zaślepionym wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną, z podaniem leku po raz pierwszy człowiekowi, porównującym nowy balon tnący powlekaną paklitaksem AngioSculpt z poza tym identycznymi dostępnymi w handlu niepowlekanymi balonami AngioSculpt u pacjentów z istotną ($\geq 70\%$) restenozą tętnicy wieńcowej

w niepowlekanym metalowym stenciu. W ramach tego badania oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i ostrą tolerancję powlekaných paklitaksem balonów AngioSculpt w hamowaniu restenozy w niepowlekanym metalowym stenciu (BMS).

Do badania włączono łącznie 61 pacjentów w pięciu ośrodkach klinicznych: 4 ośrodki w Niemczech i 1 ośrodek w Brazylii. Trzydziestu trzech pacjentów losowo przydzielono do grupy leczenia balonem powlekanym paklitaksem, a 28 pacjentów losowo przydzielono do grupy kontrolnej. Przewidziano w protokole obserwacja obejmowała angiografię wieńcową (QCA) wykonaną po 6 miesiącach po procedurze odniesienia i obserwacji klinicznej po 30 dniach oraz 6, 12 i 24 miesiącach po procedurze odniesienia.

Zaślepienie, niezależne laboratorium centralne wykonało analizę QCA wszystkich filmów do procedury interwencyjnej, wszystkich 6-miesięcznych angiografii obserwacyjnych, rewaskularyzacji zmiany docelowej w trakcie trwającej do 6 miesięcy rewaskularyzacji oraz innych nieplanowych angiografii lub ponownych interwencji w okresie do 6 miesięcy. Ponadto, niezależną przydziału do grup leczenia Komisja ds. Zdarzeń Klinicznych (CEC) dokonała oceny wszystkich przypadków zgonu, zawału serca, rewaskularyzacji urazu docelowego naczyńa docelowego oraz usterek wyrobu.

Głównym celem dotyczącym skuteczności było wykazanie obniżonej wewnątrzsegmentowej późnej utraty światła (LLL) w grupie z balonem powlekanym w porównaniu z grupą z balonem niepowlekanym po 6 miesiącach przy zastosowaniu analizy QCA. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: powodzenie procedury, poważne niepożądane zdarzenia sercowe (MACE) w ciągu 6 miesięcy i indywidualne kliniczne punkty końcowe w postaci zgonu, zakrzepicy w stenciu, zawału i rewaskularyzacji wieńcowej w ciągu 6 miesięcy. Ponadto pacjenci byli obserwowani pod kątem tych samych klinicznych punktów końcowych w postaci śmierci, zakrzepicy w stenciu, zawału serca i rewaskularyzacji wieńcowej w ciągu 12 miesięcy w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa.

Wyniki były analizowane w oparciu o zamiar leczenia (ITT) i zgodnie z protokołem badania. Populacja ITT składała się z pacjentów zgrupowanych zgodnie z przydziałem randomizacyjnym, niezależnie od aktualnie przyjmowanego leczenia. Populacja PP składała się z pacjentów zgrupowanych zgodnie z aktualnie otrzymywanym leczeniem. Wszystkich 28 pacjentów (i 30 zmian), randomizowanych do grupy bez powlekania było skutecznie leczonych przy użyciu niepowlekanego wyrobu AngioSculpt i kwalifikowało się do włączenia do analizy ITT i PP. Ponieważ 3 pacjentów w grupie z powlekanym nie otrzymało leczenia przy użyciu wyrobu powlekanego AngioSculpt, 3 z 33 pacjentów i urazów w populacji ITT z powlekanym zostało wyłączonych z populacji PP, co oznacza, że w populacji PP pozostało 30 pacjentów/urazów.

GŁÓWNY PUNKT KOŃCOWY SKUTECZNOŚCI

Późna utrata światła po 6 miesiącach

Badanie PATENT-C osiągnęło główny punkt końcowy badania poświęconej wewnątrzsegmentowej LLL (wyliczonej jako różnica między angiograficzną wewnątrzsegmentową minimalną średnicą światła [MLD] bezpośrednio po procedurze i po 6 miesiącach obserwacji) zgodnie z oceną QCA. Wartość LLL po 6 miesiącach w grupie z balonem niepowlekanym wyniosła $0,48 \pm 0,51$ dla analizy ITT i PP w porównaniu z wartościami $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) i $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) odpowiednio w grupach z powlekanym ITT i PP (Tabela 1).

Tabela 1: LLL po 6 miesiącach obserwacji przez QCA (populacja ITT i PP)

	Populacja	Zmiany dostępne do analizy	Balon niepowlekany	Balon powlekany paklitakselem	wartość p
Wewnątrzsegmentowa LLL, mm	ITT	27 niepowlekane / 27 powlekane	0,48±0,51*	0,17±0,40*	0,01
Wewnątrzsegmentowa LLL, mm	PP	27 niepowlekane / 24 powlekane	0,48±0,51*	0,12±0,26*	0,009

* Wartości są średnie±SD

DODATKOWE PUNKTY KOŃCOWE I BIEŻĄCA KONTROLA BEZPIECZEŃSTWA

Powodzenie procedury

Zgodnie z protokołem, który zdefiniował powodzenie procedury jako zwężenie < 50% średnicy (zgodnie z analizą laboratorium centralnego) i braku MACE w trakcie hospitalizacji, w przypadku trzech pacjentów, u których AngioSculpt nie mógł być przekroczony/wprowadzony do zmiany, uznano, że doszło do uszkodzenia wyrobu, ale nie usterek w procedurze. Ponadto, w związku z tym, że w protokole zaznaczono, że współczynnik powodzenia procedury jest wyliczany jako iloraz liczby pacjentów, u których procedura zakończyła się powodzeniem i całkowitej liczby pacjentów leczonych przy użyciu powleczonego lekiem wyrobu AngioSculpt, a 3 pacjenci, którzy nie byli leczeni przy użyciu wyrobu AngioSculpt, zostali wyłączeni z wyliczania współczynnika powodzenia procedury. Współczynnik powodzenia wyniósł zatem 100% w grupie powlekania lekiem i 92,6% w grupie balonu niepowlekanego. Źródło usterek w grupie bez powlekania obejmowało jednego pacjenta, u którego wystąpiło MACE w trakcie hospitalizacji i innego pacjenta z > 50% ostatecznego rezidualnego zwężenia średnicy ocenionego przy użyciu QCA. Współczynniki powodzenia podano w Tabeli 2.

Tabela 2: Współczynnik powodzenia procedury

Współczynnik powodzenia procedury	Balon niepowlekany	Balon powlekany paklitakselem	wartość p
Współczynnik powodzenia = powodzenie/ogólna liczba pacjentów leczonych przy użyciu wyrobu AngioSculpt (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Wartości to n (%). * Angiogram niedostępny dla jednego pacjenta w grupie bez powlekania i dlatego nie można być pewnym powodzenia procedury; dlatego N = 27 pacjentów.

MACE do 6 miesięcy

Rozstrzygnięte MACE zostało zdefiniowane jako zgon sercowy, MI naczynia docelowego lub rewaskularyzacja zmiany docelowej o podłożu klinicznym (TLR) w ciągu 6 miesięcy. Poziomy MACE zostały wyliczone przez zliczenie jednego typu zdarzenia na pacjenta: kiedy pacjent osiągnął punkt końcowy, kolejne zdarzenia dla tego samego punktu końcowego nie były liczone dla tego pacjenta. W ciągu 6 miesięcy po procedurze odniesienia skumulowany poziom MACE wyniósł 32,1% w grupie bez powlekania i 6,1% w grupie z powlekaniami. Poziomy MI naczynia docelowego (TV-MI) wyniósł 7,1% w grupie bez powlekania i zero w grupie z powlekaniami. Poziomy TLR o podłożu klinicznym wyniósł 32,1% w grupie bez powlekania i 3% w grupie z powlekaniami. Żaden pacjent nie zmarł z przyczyn sercowych w grupie bez powlekania, a u 1 pacjenta (3%) w grupie z powlekaniami wystąpił zgon sercowy. Zgon sercowy u pacjenta z grupy z powlekaniami został uznany za wtórny wobec MI naczynia niedocelowego, wynikający z wykonania non-TVR dzień przed zgonem. W tabeli 3 i tabeli 4 zestawiono stopnie MACE w okresie do 6 miesięcy po procedurze w populacjach ITT i PP.

Tabela 3: Drugorzędowy punkt końcowy MACE po sześciu miesiącach obserwacji, populacja ITT

Wystąpienie drugorzędowego punktu końcowego	Balon niepowlekany, N = 28 pacjentów	Balon powlekany paklitakselem, N = 33 pacjentów	wartość p
Dowolne AMCE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Zgon sercowy	0	1 (3,0%)	1,0
MI naczynia docelowego	2* (7,1%)	0	0,21
TLR na podłożu klinicznym	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Wartości to n (%). * U jednego pacjenta z grupy bez powlekania wystąpiły dwa TV-MI i jedno TLR, ale jest liczony raz jako osoba, która osiągnęła punkt końcowy zgodnie z normalną praktyką.

Tabela 4: Drugorzędowy punkt końcowy MACE po sześciu miesiącach obserwacji, populacja PP

Wystąpienie drugorzędowego punktu końcowego	Balon niepowlekany, N = 28 pacjentów	Balon powlekany paklitakselem, N = 30 pacjentów	wartość p
Dowolne AMCE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Zgon sercowy	0	1 (3,3%)	1,0
MI naczynia docelowego	2* (7,1%)	0	0,23
TLR na podłożu klinicznym	9* (32,1%)	0	0,0006

Wartości to n (%). * U jednego pacjenta z grupy bez powlekania wystąpiły dwa TV-MI i jedno TLR, ale jest liczony raz jako osoba, która osiągnęła punkt końcowy zgodnie z normalną praktyką.

Indywidualne kliniczne punkty końcowe w ciągu 6 miesięcy

Wszyscy pacjenci byli obserwowani pod kątem indywidualnych klinicznych punktów końcowych w postaci zakrzepicy stentu (wystąpienie i czas wystąpienia), zgonu (sercowego/niesercowego), MI (naczynia docelowego lub każdy zawał) i ponownej rewaskularyzacji (TLR o podłożu klinicznym, TVR o podłożu klinicznym, dowolna rewaskularyzacja) w ciągu 6 miesięcy. Poziomy indywidualnych klinicznych punktów końcowych były wyliczane przez zliczenie jednego zdarzenia każdego typu na pacjenta; jeden raz. Nie było przypadków zakrzepicy stentu w żadnej z grup. Poza zgonem sercowym odnotowanym w poprzednim punkcie (MACE w ciągu 6 miesięcy) u jednego pacjenta w grupie bez powlekania wystąpił zgon niesercowy (analiza ITT i PP). Współczynniki MI były podobne w obu grupach. Współczynnik TVR o podłożu klinicznym wyniósł 35,7% w grupie bez powlekania, w tym 9 pacjentów (32,1%), którzy także osiągnęli punkt końcowy TLR (ITT i PP) o podłożu klinicznym. W grupie bez powlekania u jednego pacjenta wystąpiło TLR (a w związku z tym także TVR) o podłożu klinicznym w analizie ITT. Ponieważ ten pacjent nie był włączony do populacji PP ze względu na nieotrzymywanie powlekanego lekiem wyrobu AngioSculpt, u żadnego z pacjentów w populacji PP z powlekaniami nie wystąpiło TVR ani TLR o podłożu klinicznym. Poziomy indywidualnych klinicznych punktów końcowych w ciągu 6 miesięcy pokazano w tabeli 5 i tabeli 6, która podsumowuje zdarzenia mające miejsce w ciągu 12 miesięcy.

Każdy zgon, każdy zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa i zakrzepica stentu w ciągu 24 miesięcy

Pomimo nie ujęcia ich w formalnej analizie drugorzędowego punktu końcowego, wszyscy pacjenci byli także obserwowani pod kątem zgonu, MI, rewaskularyzacji wieńcowej i zakrzepicy stentu przez 24 miesiące w ramach ciągłego monitorowania bezpieczeństwa. W ciągu 6-12 miesięcy obserwacji jeden pacjent w grupie z powlekaniami zmarł wskutek TV-TMI i prawdopodobnie bardzo późnej zakrzepicy stentu (ST). Zgon sercowy tego pacjenta został sklasyfikowany jako niezwiązany z wyrobem badanym ani z procedurą jego stosowania na podstawie oceny badacza, która została potwierdzona przez CEC. CEC dokonał dodatkowego oznaczenia balonu późnej ST i TV-MI jako środka konserwatywnego w oparciu o brak wystarczającej dokumentacji źródłowej do wykluczenia tych zdarzeń. Ponieważ możliwa zakrzepica stentu wystąpiła > 1 rok po procedurze odniesienia (1 rok i 3 dni po), została ona sklasyfikowana jako bardzo późna w dokumentację uzgodnionej ARC; ponieważ jednak wystąpiła ona w trakcie 1-roczonego okna czasowego obserwacji (12±2 miesiące), to została ona włączona do wyliczenia 12-miesięcznych współczynników zdarzeń. W tabelach 5 (ITT) i 6 (PP) zestawiono poziomy zdarzeń w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 5: Rozstrzygnięty zgon, zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa i zakrzepica stentu w ciągu 24 miesięcy, populacja ITT

Zdarzenie stanowiące kliniczny punkt końcowy	Balon		Balon powlekany		wartość p
	niepowlekany, (n)*	N = 28 pacjentów	paklitakselem, (n)*	N = 33 pacjentów	
Zdarzenia w ciągu 6 miesięcy					
Każda zakrzepica stentu	0	28	0	33	-
Każdy zgon	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Sercowy	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Niesercowy	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Każdy MI	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
MI naczyńia docelowego	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
MI naczyńia niedocelowego	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
TLR o podłożu klinicznym	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
TVR† o podłożu klinicznym	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Każda rewaskularyzacja‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Zdarzenia w ciągu 12 miesięcy					
Każda zakrzepica stentu	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Każdy zgon	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Sercowy	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Niesercowy	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Każdy MI	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
MI naczyńia docelowego	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
MI naczyńia niedocelowego	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
TLR o podłożu klinicznym	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
TVR† o podłożu klinicznym	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Każda rewaskularyzacja‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Zdarzenia w ciągu 24 miesięcy					
Każda zakrzepica stentu	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Każdy zgon	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Sercowy	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Niesercowy	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Każdy MI	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
MI naczyńia docelowego	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
MI naczyńia niedocelowego	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
TLR o podłożu klinicznym	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
TVR† o podłożu klinicznym	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Każda rewaskularyzacja‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Wartości to n (%)

* Liczba pacjentów z dostępnymi danymi/w mianowniku do wyliczeń. Przykładowo poziomy dla 12 miesięcy w grupie bez powlekania, zgon (sercowy) jednego pacjenta przed 6-miesięczną obserwacją, a zatem n = 27 za wyjątkiem każdego/niesercowego zgonu, co oznacza, że n = 28. W przypadku 12-miesięcznych poziomów w grupie z powlekaniami jeden pacjent bez 12-miesięcznej obserwacji i inny pacjent ze zgonem sercowym, non-TV-MI i każda rewaskularyzacja; a zatem n = 32 dla tych parametrów i n = 31 dla pozostałych parametrów.

†TVR obejmuje TVR/non-TLR i TLR

‡Każda rewaskularyzacja obejmowała pacjentów z TLR, TVR i non-TV

Tabela 6: Rozstrzygnięty zgon, zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa i zakrzepica stentu w ciągu 24 miesięcy, populacja PP

Zdarzenie stanowiące kliniczny punkt końcowy	Balon		Balon powlekany		wartość p
	niepowlekany, (n)*	N = 28 pacjentów	paklitakselem, (n)*	N = 30 pacjentów	
Zdarzenia w ciągu 6 miesięcy					
Każda zakrzepica stentu	0	28	0	30	-
Każdy zgon	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Sercowy	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Niesercowy	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Każdy MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
MI naczyńia docelowego	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
MI naczyńia niedocelowego	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
TLR o podłożu klinicznym	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
TVR† o podłożu klinicznym	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Każda rewaskularyzacja‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Zdarzenia w ciągu 12 miesięcy					
Każda zakrzepica stentu	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Każdy zgon	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Sercowy	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Niesercowy	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Każdy MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
MI naczyńia docelowego	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
MI naczyńia niedocelowego	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
TLR o podłożu klinicznym	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
TVR† o podłożu klinicznym	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Każda rewaskularyzacja‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Zdarzenia w ciągu 24 miesięcy					
Każda zakrzepica stentu	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Każdy zgon	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Sercowy	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Niesercowy	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Każdy MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
MI naczyńia docelowego	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
MI naczyńia niedocelowego	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
TLR o podłożu klinicznym	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
TVR† o podłożu klinicznym	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Każda rewaskularyzacja‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Wartości to n (%)

* Liczba pacjentów z dostępnymi danymi/w mianowniku do wyliczeń. Przykładowo poziomy dla 12 miesięcy w grupie bez powlekania, zgon (sercowy) jednego pacjenta przed 6-miesięczną obserwacją, a zatem n = 27 za wyjątkiem każdego/niesercowego zgonu, co oznacza, że n = 28. W przypadku 12-miesięcznych poziomów w grupie z powlekaniami jeden pacjent bez 12-miesięcznej obserwacji i inny pacjent ze zgonem sercowym, non-TV-MI i każda rewaskularyzacja; a zatem n = 29 dla tych parametrów i n = 28 dla pozostałych parametrów.

†TVR obejmuje TVR/non-TLR i TLR

‡Każda rewaskularyzacja obejmowała pacjentów z TLR, TVR i non-TV

MATERIAŁY WYMAGANE DO UŻYWANIA Z CEWNIKIEM ANGIOSCULPT™X

OSTRZEŻENIE — Używać wyłącznie artykułów jednorazowego użytku. Nie sterylizować ponownie i nie używać ponownie.

- Udowy, ramienny lub promieniowy cewnik prowadzący (≥ 6F)
- Zawór hemostatyczny
- Środek kontrastowy rozcieńczony w stosunku 1:1 roztworem normalnym soli fizjologicznej
- Jąłowy heparynizowany roztwór normalny soli fizjologicznej
- Strzykawki 10 cm³ i 20 cm³ do przepłukiwania i przygotowania balonu
- Wyrób do napełniania (nadmuchiawcz)
- Prowadnik koronowy 0,014"
- Introdaktor prowadnika

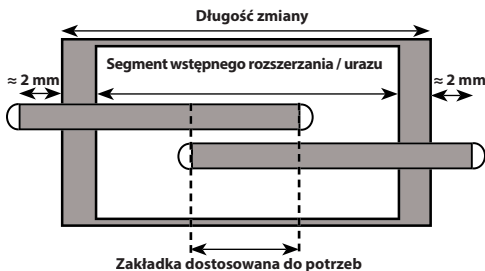
- Rotator przewodnika
- Kontrast do radiografii
- Rozgałęźnik (do monitorowania ciśnienia i wstrzykiwania kontrastu), przedłużacz rurki ciśnieniowej

IX. SPOŚÓB UŻYCIA

Przygotowanie i używanie cewnika AngioSculpt®X

Przed użyciem cewnika AngioSculpt®X dokładnie sprawdzić, czy jest on kompletny i nieuszkodzony. Nie używać cewnika, który jest wygięty, pomałowany, niekompletny lub uszkodzony w inny sposób. Nie stosować, jeśli opakowanie wewnętrzne jest otwarte lub uszkodzone.

1. Wykonać premedykację pacjenta przy zastosowaniu odpowiedniej podwójnej terapii przeciwplatek, środka przeciwzakrzepowego i wazodylatora naczyń wieńcowych zgodnego z protokołem instytucji dla przeszłonnych interwencji wieńcowych.
2. Wykonać angiogram wieńcowy w widoku najlepiej pokazującym docelową zmianę przed wprowadzeniem urządzenia.
3. Umieścić wybrany przewodnik wieńcowy 0,014" za zmianą docelową.
4. Wstępnie rozszerzyć zmianę przy użyciu niepowlekanego balonu PTCA w rozmiarze mniejszym od naczyńa odniesienia.
5. Jeśli do wykonania zabiegu potrzeba kilku cewników AngioSculpt®X, to kolejno używane cewniki AngioSculpt®X powinny być w małym rozmiarze i tak umieszczone, by balony miały zakładki niezbędne do zakrycia zmiany i krawędzi wstępnie rozszerzanego segmentu. Cewnik AngioSculpt®X powinien wystawać na około 2 mm proksymalnie i dystalnie z wstępnie rozszerzanego segmentu. Należy zachować ostrożność, by niepotrzebnie nie rozciągać całego segmentu rozszerzanego. Przykład pokazano na rycinie 2.



Rycina 2. Balony powinny być w takim rozmiarze, aby nakładały się tylko na tle, ile to konieczne do odpowiedniego przeprowadzenia zabiegu a zmianie

6. Używając techniki jałowej, wyjąć cewnik AngioSculpt®X o odpowiednim rozmiarze ($\leq 1,0 \times$ średnica naczyńa odniesienia (RVD)) z jałowego opakowania i umieścić na polu jałowym.

Przeostroga: Jeśli to tylko możliwe, balonu AngioSculpt®X należy dotykać przed użyciem wyłącznie w suchych jałowowych rękawicach. Należy zachować ostrożność, by zminimalizować konieczną styczność z powlekaną częścią balonu cewnika AngioSculpt®X podczas przygotowywania i wprowadzania.
7. Wyjąć mandrynę ze światła przewodnika i zdjąć rurkę ochronną z balonu.
8. Sprawdzić cewnik, by się upewnić, że wszystkie elementy są nienaruszone.
9. Przepłukać światło przewodnika solą fizjologiczną, uważając, by balon był suchy.

Przeostroga: Nie zanurzać cewnika AngioSculpt®X w kąpeli solankowej. Wymienić każdy wyrób, jeśli balon miał styczność z płynami przed użyciem.
10. Podłączyć strzykawkę 20 cm³ napełnioną 2-3 cm³ środka kontrastowego do radiografii do portu do napełniania balonu cewnika.
11. Odessać/usunąć powietrze ze światła balonu cewnika, używając strzykawki 20 cm³ wypełnionej 2-3 cm³ kontrastu do radiografii i pozostawić w próżni na 30 sekund.

12. Ostrożnie usunąć próżnię ze strzykawki 20 cm³ i odłączyć strzykawkę od portu do napełniania balonu.
13. Podłączyć urządzenie do napełniania (nadmuchiawcz), wypełnione mieszaniną 50:50 środka kontrastowego do radiografii i roztworem normalnym soli fizjologicznej do portu do napełniania balonu przez wytworzenie menisku. Unikać wprowadzania pęcherzyków powietrza do światła balonu cewnika.
14. Odessać, używając urządzenia do napełniania, zamykając w próżni.

UWAGA: Całe powietrze musi być usunięte z balonu i zastąpione środkiem kontrastowym przed wprowadzeniem do ciała (powtórz kroki 11-14 w razie potrzeby).

Przeostroga: Aby zapewnić dostarczenie leku, nigdy nie należy napierać cewnika AngioSculpt®X przed jego wprowadzeniem do docelowej zmiany.
15. Wprowadzić cewnik AngioSculpt®X nad przewodnikiem wieńcowym do zmiany docelowej.

UWAGA: Podczas zakładania cewnika na przewodnik cewnik powinien być podparty, aby nie dopuścić do stykania się przewodnika z balonem. Nie wprowadzać i nie wyciągać cewnika AngioSculpt®X przez zwisającą część przewodnika. Nie wsuwać ani nie wycofywać cewnika dopóki balon nie zostanie całkowicie opróżniony pod wpływem próżni. W przypadku wycucia oporu podczas przemieszczania należy ustalić jego przyczynę przed kontynuacją.

Przeostroga: Aby zapewnić prawidłowe dostarczenie leku, cewnik AngioSculpt®X powinien być sprawnie wprowadzony do miejsca docelowego i niezwłocznie napełniony. Utrzymać napełnienie balonu przez co najmniej 30 sekund.
16. Umieścić balon względem zmiany, zapewniając pokrycie co najmniej 2 mm proksymalnie i dystalnie za krawędziami wstępnie rozszerzanego segmentu zmiany i napełnić balon do odpowiedniego ciśnienia (zob. Tabelę zgodności dołączoną do opakowania produktu).
17. Napełnić balon AngioSculpt®X zgodnie z następującym zalecanym protokołem:
 - 2 atmosfery
 - Zwiększać ciśnienie napełniania o 2 atmosfery co 10-15 sekund, aż do uzyskania całkowitego napełnienia wyrobu.
 - Można napełniać do ciśnienia maksymalnego, które jest < RBP według uznania lekarza (pamiętając o oszacowanej średnicy napełnienia wyrobu przy danym ciśnieniu).
18. Po zakończeniu leczenia przy użyciu wyrobu wykonać angiogram wieńcowy (w tym samym widoku/widokach jak w kroku 2) zmiany docelowej.
19. Aby usunąć cewnik AngioSculpt®X, wyrwać negatywne ciśnienie na urządzeniu do napełniania i potwierdzić, że balon jest całkowicie opróżniony. Cewnik powinien być usuwany wyłącznie przez uchwylenie za trzon rurki typu hypotube.

UWAGA: Nie obracać trzonu cewnika o więcej niż 180 stopni, kiedy końcówka jest unieruchomiona. Nie obracać cewnika ze złączem Luer o więcej niż pięć (5) obrotów w trakcie użycia. Manipulacja cewnikami w tym wprowadzanie i wyciąganie, powinna być dokonywana przez uchwylenie trzonu cewnika.
20. Sprawdzić wszystkie elementy składowe, aby się upewnić, że cewnik jest nienaruszony. Przeostrogać procedur instytucji dotyczących usuwania materiałów stanowiących zagrożenie biologiczne. W przypadku wystąpienia nieprawidłowego działania wyrobu lub stwierdzenia jakichkolwiek wad w trakcie inspekcji przepłukać światło przewodnika i oczyścić zewnętrzną powierzchnię cewnika solą fizjologiczną, przechowywać cewnik w szczelnie zamkniętym worku na materiały stanowiące zagrożenie biologiczne i skontaktować się z firmą Spectranetics lub autoryzowanym przedstawicielem WE w celu uzyskania dodatkowych instrukcji.

UWAGA: Jeśli to tylko możliwe, cewnik AngioSculpt®X powinien być ostateczną metodą leczenia naczyńa.
21. Po zakończeniu wszelkich interwencji wyjąć przewodnik wieńcowy i wykonać angiogram wieńcowy (w tym samym widoku/widokach jak w kroku 2) zmiany docelowej.
22. Usunąć wszystkie cewniki i zarządzić miejscem dostępu naczyńowego zgodnie z protokołem instytucji.

X. OGRANICZONA GWARANCJA PRODUCENTA

Wytwórca gwarantuje, że cewnik PTCA z balonem tnącym powlekanym lekiem AngioSculpt®X jest wolny od wad materiałowych i produkcyjnych, jeśli zostanie użyty przed upływem daty ważności i jeśli jego opakowanie będzie nieotwierane i nieuszkodzone bezpośrednio przed użyciem. Odpowiedzialność Wytwórcy w ramach niniejszej gwarancji jest ograniczona do wymiany lub zwrotu ceny zakupu wszelkiego wadliwego powlekanego lekiem cewnika PTCA AngioSculpt®X. Wytwórca nie będzie ponosić odpowiedzialności za jakiegokolwiek przypadkowe, specjalne bądź następcze uszkodzenia wynikające z używania powlekanego lekiem cewnika PTCS AngioSculpt®X. Uszkodzenie powlekanego lekiem cewnika PTCA AngioSculpt®X Drug-Coated PTCA spowodowane przez niewłaściwe użycie, modyfikację, nieprawidłowe przechowywanie bądź obchodzenie się, a także każde inne nieprzestrzeganie niniejszej instrukcji użycia spowoduje unieważnienie niniejszej ograniczonej gwarancji.

NINIEJSZA OGRANICZONA GWARANCJA WYRAŹNIE ZASTĘPUJE WSZELKIE INNE GWARANCJE, WYRAŹNE I DOROZUMIANE, W TYM DOROZUMIANĄ GWARANCJĘ PRZYDATNOŚCI HANDLOWEJ BĄDŹ ODPOWIEDNIOŚCI DO KONKRETNEGO ZASTOSOWANIA.

Żadna osoba ani podmiot, łącznie z autoryzowanym przedstawicielem lub przedstawicielem handlowym Wytwórcy, nie ma uprawnień do rozszerzania ani wydłużania niniejszej ograniczonej gwarancji, a wszelka podjęta próba takiego działania nie będzie skutkować zobowiązaniem dla Wytwórcy.

REF**Catalogue Number** ◆

Katalognummer
 Numéro de référence
 Numero di catalogo
 Número de catálogo
 Katalognummer
 Katalognummer
 Katalognummer
 Catalogusnummer
 Número de Catálogo
 Αριθμός καταλόγου
 Luettelonumero
 Numer katalogowy

LOT**Lot Number** ◆

Chargennummer
 Numéro de lot
 Numero di lotto
 Número de lote
 Batchnummer
 Partinummer
 Partinummer
 Partijnummer
 Número de Lote
 Αριθμός παρτίδας
 Eränumero
 Numer serii

**Balloon Outer Diameter** ◆

Außendurchmesser Ballon
 Diamètre extérieur du ballonnet
 Diametro esterno del palloncino
 Diámetro exterior del globo
 Ballon ydre diameter
 Ballong ytterdiameter
 Ballong Ytre diameter
 Buitendiameter ballon
 Diâmetro Externo do Balão
 Εξωτερική διάμετρος μπαλονιού
 Pallon ulkoläpimitta
 Średnica zewnętrzna balonu

**Max. Guidewire Compatibility** ◆

Max. Kompatibilität des Führungsdraths
 Compatibilité de fil de guidage max.
 Compatibilità filo guida max.
 Máxima compatibilidad del alambre guía
 Maks. guidewire kompatibilitet
 Max. styrtrådskompatibilitet
 Maks. Ledeveierkompatibilitet
 Max. compatibiliteit voerdraad
 Compatibilidade Máx. do Fio Guia
 Μέγιστη συμβατότητα οδηγού καλωδίου
 Suurin ohjainlangan yhteensopivuus
 Maks. Zgodność prowadnika

**Balloon Length** ◆

Ballonlänge
 Longueur de ballonnet
 Lunghezza del palloncino
 Longitud del globo
 Ballonlængde
 Ballonglängd
 Ballonglengde
 Ballonlengte
 Comprimento do Balão
 Μήκος μπαλονιού
 Pallon pituus
 Długość balonu

Nominal Pressure (NP)**Nominal Pressure (NP)** ◆

Nenndruck (PN)
 Pression nominale (PN)
 Pressione nominale (NP)
 Presión nominal (NP, por su sigla en inglés)
 Nominelt tryk (NP)
 Nominellt tryck (NP)
 Nominelt trykk (NP)
 Nominale druk (Nominal Pressure, NP)
 Pressão Nominal (PN)
 Ονομαστική πίεση (NP)
 Nimellispaine (NP)
 Ciśnienie nominalne (NP)

Rated Burst Pressure (RBP)**Rated Burst Pressure (RBP)** ◆

Sollberstdruck (RBP)
 Pression de rupture nominale (RBP)
 Pressione nominale di scoppio (RBP)
 Presión efectiva de estallido (RBP)
 Bedömte sprängningstryk (RBP)
 Märkvärde för sprängtryck (RBP)
 Nominelt sprængningstrykk (RBP)
 Maximalne druk (Rated Burst Pressure, RBP)
 Pressão de Rutura Nominal (PRN)
 Ονομαστική πίεση διάρρηξης (RBP)
 Nimellinen puhkeamispaine (RBP)
 Znamionowe ciśnienie rozrywania (RBP)

**Keep Dry** ◆

Trocken aufbewahren
 Garder au sec
 Mantenere asciutto
 Manténgase seco
 Hold tørt
 Förvaras torrt
 Oppbevares tort
 Droog bewaren
 Manter Seco
 Διατηρήστε στεγνή
 Pidä kuivana
 Chronić przed wilgocią

**Use-by Date** ◆

Verfallsdatum
 Date limite d'utilisation
 Data di scadenza
 Fecha de caducidad
 Sidste anvendelsesdato
 Utgångsdatum
 Holdbarhetsdato
 Te gebruiken voor
 Data de Validade
 Ημερομηνία λήξης
 Viimeinen käyttöpäivä
 Data ważności

QTY**Quantity** ◆

Anzahl
 Quantité
 Quantità
 Cantidad
 Antal
 Antall
 Aantal
 Quantidade
 Ποσότητα
 Lukumäärä
 Liczba sztuk

Pressure atm (kPa)**Pressure atm (kPa)** ◆

Druck atm (kPa)
 Atm de presión (kPa)
 Atm pressione (kPa)
 Presión atm (kPa)
 Tryk atm (kPa)
 Tryck atm (kPa)
 Trykk atm. (kPa)
 Druk atm (kPa)
 Pressão atm (kPa)
 Πίεση σε ατμόσφαιρες (kPa)
 Paine atm (kPa)
 Ciśnienie atm. (kPa)

**Upper Limit of Temperature** ◆

Obere Temperaturgrenze
 Limite supérieure de température
 Limite superiore della temperatura
 Límite superior de temperatura
 Øvre grænse for temperatur
 Øvre temperaturgräns
 Øvre grense for temperatur
 Maximale temperatuur
 Limite Superior de Temperatura
 Άνω θερμοκρασιακά όρια
 Lämpötilan yläraja
 Górna granica temperatury

Recommended Guide Catheter (Min. GC ID)



Recommended Guide Catheter (Min. GC ID) ♦

Empfohlener Führungskatheter (Min. GC ID)
Cathéter de guidage recommandé (DI du cathéter de guidage min.)
Catetere guida consigliato (DI CG min.)
Catéter guia recomendado (ID del CG mínimo)
Anbefalt guidewire kateter (min. GC ID)
Rekommenderad ledarkateter (min. ledarkateter ID)
Anbefalt ledekateter (min. GC ID)
Aanbevolen geleide katheter (Min. GC ID, min. guide catheter inner diameter)
Cateter Guia Recomendado (DI Min. do FG)
Προτεινόμενος οδηγός καθετήρα (Min. GC ID)
Suositeltu ohjainkathetri (min. GC sisäläpimitta)
Zalecany cewnik prowadzący (min. średn. wewn. cewnika prowadzący)



Consult Instructions for Use (IFU) ♦

Gebruiksaanweisungen beachten
Consulter le mode d'emploi (IFU)
Consultare le istruzioni per l'uso
Consulte las instrucciones de uso
Rådfør med Brugsanvisning (IFU)
Läs bruksanvisningen
Se bruksanvisningen (IFU)
Raadpleeg de Gebruiksaanstructies (Instructions for use, IFU)
Consultar as Instruções de Utilização (IDU)
Συμβουλευτείτε τις Οδηγίες Χρήσης (IFU)
Lue käyttöohjeet (IFU)
Zapoznać się z instrukcją użycia



Sterilized Using Ethylene Oxide ♦

Mit Ethylenoxid sterilisiert
Stérilisé à l'oxyde d'éthylène
Sterilizzato con ossido di etilene
Esterilizado con óxido de etileno
Steriliseret med ethylenoxid
Steriliserad med etylenoxid
Steriliseret ved bruk av etylenoksid
Gesteriliseerd met ethyleenoxide
Esterilizado por Óxido de Etileno
Αποστειρώθηκε με χρήση αιθυλενοξειδίου
Steriloitu käyttämällä etyleenioksidia
Produkt sterylizowany tlenkiem etylenu

Single Use ♦

Einmalgebrauch
À usage unique
Monouso
Un solo uso
Engangsbrug
Engångsbruk
Engangsbruk
Einmalig gebruik
Utilização Única
Μίας χρήσης
Kertakäyttöinen
Produkt jednorazowego użytku



Caution ♦

Vorsicht
Mise en garde
Attenzione
Precaución
Forsigtig
Varning
Forsiktig
Let op
Cuidado
Προσοχή
Noudata varovaisuutta
Przeostroga

NON-PYROGENIC

Non-Pyrogenic ♦

Pyrogenfrei
Apyrogène
Apirogeno
No pirógeno
Ikke-pyrogen
Pyrogenfri
Ikke-pyrogen
Niet-pyrogéen
Não Pirogénico
Μη-πυρογενές
Ei-pyrogeneinen
Produkt niepirogenny



Manufacturer ♦

Hersteller
Fabricant
Produttore
Fabricante
Producent
Tilverkare
Produzent
Producent
Fabricante
Κατασκευαστής
Valmistaja
Wytwórca

Rx ONLY

CAUTION: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a physician. ♦

VORSICHT: Der Verkauf oder die Verschreibung dieses Geräts durch einen Arzt unterliegt den Beschränkungen des US-amerikanischen Bundesgesetzes.

MISE EN GARDE: Aux États-Unis, la législation fédérale interdit la vente de ce dispositif sauf par un médecin ou sur ordonnance médicale.

ATTENZIONE: la legge federale (USA) consente la vendita di questo dispositivo soltanto a medici o su prescrizione medica.

PRECAUCIÓN: La ley federal (EE. UU.) establece restricciones para la venta de este dispositivo y especifica que sólo un médico puede venderlo o solicitarlo para compra.

FORSIGTIG: Federal (US) lovgivning begrænser dette produkt til kun at måtte sælges af eller på ordination af en læge.

WARNING: Enligt federal lag (i USA) får denna produkt endast säljas av eller på ordination av en läkare.

FORSIKTIG: I henhold til amerikansk føderal lovgivning skal dette utstyret kun selges etter forordning fra lege.

LET OP: Volgens de Amerikaanse wetgeving is verkoop van dit apparaat uitsluitend toegestaan door of op voorschrift van een arts.

ATENÇÃO: A lei federal dos EUA restringe a venda deste dispositivo a um médico ou a pedido do mesmo.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ο ομοσπονδιακός νόμος (ΗΠΑ) περιορίζει την πώληση της συγκεκριμένης συσκευής από ή κατόπιν παραγγελίας ιατρού.

NOUDATA VAROVAISUUTTA: Yhdysvaltojen liittovaltion laki rajoittaa tämän laitteen myynnin lääkärin toimesta tai hänen määräyksestään.

PRZESTROGA: Zgodnie z obowiązującymi przepisami federalnymi Stanów Zjednoczonych niniejsze urządzenie może być sprzedawane przez lub na zlecenie lekarza.



Do Not Use if Package is Damaged ♦

Bei beschädigter Verpackung nicht verwenden
Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé

Non usare se la confezione risulta danneggiata
No lo use si el paquete está dañado

Må ikke anvendes, hvis emballagen er beskadiget
Får ej användas om förpackningen är skadad

Må ikke brukes hvis pakken er skadet

Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is

Não Utilizar se a Embalagem Estiver Danificada

Μην χρησιμοποιήσετε σε περίπτωση που η συσκευασία είναι φθαρμένη

Ei saa käyttää, jos pakkaus on vaurioitunut

Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone

EC REP

Authorized Representative in the European Union ♦

Autorisierte Vertretung in der Europäischen Gemeinschaft
Représentant autorisé dans la Communauté européenne

Rappresentante autorizzato nell'Unione Europea

Representante autorizado en la Unión Europea

Autoriseret representant i Den Europæiske Union

Aktoriserad representant i den Europeiska gemenskapen

Autorisert representant i EU

Gemachtigde vertegenwoordiger in de Europese Unie

Representante Autorizado na União Europeia

Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Valtuutettu edustaja Euroopan unionissa

Autoryzowany przedstawiciel w Unii Europejskiej



Spectranetics International B.V.

Plesmanstraat 6 • 3833 LA Leusden • The Netherlands

Tel: +31 33 43 47 050

Fax: +31 33 43 47 051



The Spectranetics Corporation

6531 Dumbarton Court,

Fremont, CA 94555 USA

Tel: 510-456-1500

Fax: 650-739-0893

© 2019 Spectranetics Corporation

