



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	Brazilian Portuguese	Português Brasileiro	Instruções de Uso
9	Bulgarian	български език	Инструкции за Употреба
15	Russian	Русский язык	Инструкции по Применению
21	Turkish	Türkçe	Kullanım Talimatları
26	Czech	Česky	Návod k Použití
31	Estonian	Eesti	Kasutusjuhend
36	Hungarian	Magyar	Használati Utasítás
42	Latvian	Latviešu	Lietošanas Instrukcijas
47	Lithuanian	Lietuvių	Naudojimo Instrukcija

Cateter de balão promotor de sulcos para Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea (PTCA) revestido com medicamento AngioSculpt®X
Sistema de Administração de Troca Rápida (RX)

Brazilian Portuguese / Português Brasileiro

INSTRUÇÕES DE USO

LEIA CUIDADOSAMENTE TODAS AS INSTRUÇÕES ANTES DO USO. DEIXAR DE OBSERVAR TODOS OS AVISOS E PRECAUÇÕES PODE RESULTAR EM COMPLICAÇÕES.

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

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

ÍNDICE: Um (1) cateter de balão promotor de sulcos PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X.

ARMAZENAMENTO: Armazenar em local seco, escuro e fresco.

I. DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

1. Descrição do cateter PTCA

O cateter de balão promotor de sulcos PTCA revestida com medicamento AngioSculpt®X é um cateter PTCA padrão com um balão promotor de sulcos perto da ponta distal. A extremidade distal do cateter tem um balão de uma mistura de nylon convencional e um elemento promotor de sulcos em nitinol com três unidades estruturais espirais que envolvem o balão. As unidades estruturais criam concentrações focais de força de dilatação, que minimizam o deslizamento do balão e ajudam na expansão luminal das artérias estenóticas. O balão promotor de sulcos é revestido com uma formulação especializada que inclui o medicamento antiproliferativo, paclitaxel. O balão promotor de sulcos revestido com medicamento foi projetado para expandir até um diâmetro e comprimento especificados a uma pressão especificada. Os marcadores radiopacos convencionais auxiliam no posicionamento do balão na estenose.

A Figura 1 mostra a seção distal do cateter com o balão de promoção de sulcos. A extremidade proximal do balão está conectada a um canal de inflação de balão.

O produto é oferecido em uma plataforma de administração de troca rápida (RX) e está disponível em diâmetros de balão de 2,0 - 3,5 mm em incrementos de 0,5 mm e em comprimentos de balão de 10, 15 e 20 mm. O comprimento do cateter é de aproximadamente 137 cm e é compatível com fios guia de 0,014 polegadas e cateteres guia 6F. O cateter é fornecido esterilizado e se destina ao uso único.

Figura 1: Seção distal do cateter de balão promotor de sulcos PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X



2. Descrição do revestimento com medicamento

O revestimento de medicamento é uma formulação não polimérica, constituída por paclitaxel como o ingrediente farmacêutico ativo e o excipiente ácido nordihidroguaiarético (NDGA). O revestimento cobre a superfície de trabalho do balão, parte dos cones do balão e o elemento de abertura de sulcos do cateter AngioSculpt®X a uma concentração superficial média de 3 µg/mm². A principal característica funcional da formulação é permitir a liberação do paclitaxel no tecido da parede vascular durante a inflação.

II. INDICAÇÕES

O cateter de balão promotor de sulcos PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X é indicado para o tratamento de estenose hemodinamicamente significativa da artéria coronária, incluindo restenose na stent, com o objetivo de melhorar a perfusão miocárdica.

III. CONTRAINDICAÇÕES

O cateter AngioSculpt®X não deve ser usado para o seguinte:

- Lesões da artéria coronária inadequadas para tratamento por revascularização percutânea.
- Espasmo da artéria coronária na ausência de estenose significativa.
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao paclitaxel ou seus compostos relacionados.
- Pacientes que não podem receber terapia antiplaquetária e/ou anticoagulante recomendada
- Mulheres lactantes, grávidas ou que pretendam engravidar ou homens que pretendam ter filhos.

IV. AVISOS

- Para reduzir o potencial de danos aos vasos, o diâmetro do balão inflado deve se aproximar do diâmetro do vaso apenas proximal e distal à estenose.
- A PTCA em pacientes que não são candidatos aceitáveis para a Cirurgia de enxerto de revascularização da artéria coronária requer uma consideração cuidadosa, incluindo possível suporte hemodinâmico durante a PTCA, pois o tratamento dessa população de pacientes traz risco especial.
- Quando o cateter é exposto ao sistema vascular, ele deve ser manipulado enquanto estiver sob observação fluoroscópica de alta qualidade. Não avance nem retraia o cateter, a menos que o balão esteja completamente desinflado sob vácuo. No caso de resistência durante a manipulação, determine a causa da resistência antes de continuar.
- Não exceda a pressão de ruptura nominal (RBP) durante a inflação do balão. O RBP é baseado em resultados de testes in-vitro. Pelo menos 99,9% dos balões (com 95% de confiança) não explodirão em ou abaixo de seu RBP. Para evitar a pressurização excessiva, recomenda-se o uso de um dispositivo de monitoramento de pressão.
- A PTCA só deve ser realizada em hospitais onde a cirurgia de emergência de enxerto de revascularização da artéria coronária pode ser realizada rapidamente em caso de possível lesão cardiovascular ou complicação com risco de vida.
- Só use mídia recomendada para inflar o balão. Nunca use ar ou qualquer meio gasoso para inflar o balão.
- Prosiga com cautela ao usar o cateter AngioSculpt®X em um stent recém-implantado. O cateter AngioSculpt®X não foi testado para pós-dilatação de stents ou lesões distais a stents recém-implantados em estudos clínicos.
- Use o dispositivo antes da data de vencimento especificada na embalagem.

V. PRECAUÇÕES

- Não mergulhe o cateter AngioSculpt®X em banho de solução salina. O contato com fluidos antes da inserção pode comprometer a administração terapêutica do medicamento. Para garantir a entrega terapêutica dos medicamentos, substitua qualquer dispositivo onde o balão tenha entrado em contato com fluidos antes do uso.
- Antes do uso, o cateter AngioSculpt®X deve ser manuseado com luvas estéreis e secas sempre que possível. Durante a preparação e inserção, tenha cuidado para minimizar o contato com a parte revestida do cateter AngioSculpt®X.
- Para garantir a entrega terapêutica do medicamento:
 - Nunca infle o cateter AngioSculpt®X antes de atingir a lesão em alvo.
 - O cateter AngioSculpt®X deve ser avançado até o local alvo de forma eficiente (ou seja, ≤ 3 minutos) e imediatamente inflado.
- Mantenha a inflação do balão por, no mínimo, 30 segundos.
- A pré-dilatação da lesão com um balão PTCA padrão não revestido precisa ser realizada.
- Sempre avance e retraia o cateter AngioSculpt®X sob pressão negativa. Sempre que possível, o cateter AngioSculpt®X deve ser o tratamento final do vaso.

- O cateter AngioSculpt®X destina-se a tratar uma única lesão em um único paciente; não reutilize o cateter AngioSculpt®X para dilatar lesões adicionais.
- Antes da angioplastia, examine o cateter para verificar sua funcionalidade e integridade, e para garantir que seu tamanho e comprimento sejam adequados para a lesão específica para a qual o cateter deve ser usado.
- O cateter AngioSculpt®X deve ser usado apenas por médicos treinados no procedimento da angioplastia coronária transluminal percutânea.
- Uma terapia antiplaquetária, anticoagulante e vasodilatadora coronária apropriada deve ser administrada antes, durante e após o tratamento com o cateter AngioSculpt®X. A terapia antiplaquetária por menos de 3 meses após o tratamento com o cateter AngioSculpt®X não foi estudada, e pacientes no estudo pioneiro em seres humanos (first-in-human) receberam terapia dupla antiplaquetária, composta por aspirina e clopidogrel ou ticlopidina durante um período mínimo de 3 meses após o tratamento com o cateter AngioSculpt®X.
- Não gire o eixo do cateter além de 180 graus quando a ponta estiver restringida.
- Durante o uso, não gire o cubo do conector do cateter por mais de cinco (5) voltas.
- Não avance nem retraia o cateter AngioSculpt®X sobre a parte flexível do fio-guia.
- A manipulação do cateter, incluindo o avanço e a retração, deve ser realizada segurando o eixo do hipotube.
- Se sentir uma resistência incomum quando o cateter estiver sendo manipulado ou se suspeitar que o fio-guia tenha dobrado, remova cuidadosamente todo o sistema do cateter (cateter AngioSculpt®X e fio-guia direcionável) como unidade.
- Se a orientação fluoroscópica indicar que o cateter AngioSculpt®X avançou além da extremidade do fio-guia, retire o cateter e recarregue o fio antes de avançar novamente.
- Não é recomendado usar o cateter AngioSculpt®X em conjunto com outros balões revestidos com medicamento ou próteses farmacológicas para tratar a mesma lesão no mesmo procedimento ou dentro de 90 dias. A segurança das combinações de diferentes produtos de dispositivos de drogas não foi avaliada.
- NÃO reesterilize nem reutilize este dispositivo, porque estas ações podem comprometer o desempenho do dispositivo ou aumentar o risco de contaminação cruzada devido ao reprocessamento indevido.
- A reutilização deste dispositivo de uso único poderá causar ferimentos graves ou morte do paciente e anular as garantias do fabricante.

VI. INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Mecanismo de ação

O revestimento do cateter de balão promotor de sulcos PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X contém paclitaxel, um agente farmacêutico antiproliferativo que se liga especificamente e estabiliza os microtúbulos. Ao bloquear a despolimerização de microtúbulos, o paclitaxel afeta a inibição da proliferação e migração de células da musculatura lisa e fibroblastos, bem como a secreção de matriz extracelular. A combinação desses efeitos resulta na inibição da hiperplasia neointimal e, portanto, evita a restenose.

Farmacocinética

O nível máximo de paclitaxel no plasma medido após 10 minutos no modelo porco foi de 4,6 ng/mL, significativamente menor do que o nível de mielossupressão ≥ 85 ng/mL. Após 24 horas, o nível de paclitaxel no plasma caiu para abaixo de 0,4 ng/mL. O excipiente NDGA não pôde ser detectado no plasma (LOQ: 2 ng/mL). Os níveis de pico observados e a exposição sérica total do cateter AngioSculpt®X são, portanto, aproximadamente 50 a 200 vezes menores do que as relatadas para o paclitaxel farmacêutico (infusão de 3 h, embalagem Taxol™: $T_{1/2} = 12,1$ até 20,2 horas, $C_{max} = 2170$ até 3650 ng/mL, e $AUC = 7952$ até 15007 ng·h/mL).

Após 10 minutos, os níveis de paclitaxel no tecido na lesão em alvo atingiram 7,1% da dose nominal do medicamento, ou 142 ng/mg. Entre 1 e 28 dias, o nível de tecido estabilizou a 1,1% da dose nominal de medicamento, ou 15 ng/mg. A concentração média de paclitaxel nas artérias coronárias foi de aproximadamente 10 μ M, que está dentro

da faixa de concentrações do paclitaxel (0,1 a 10 μ M / L) que inibem a proliferação de células da musculatura lisa arterial humana (Axel et al., 1997). O excipiente NDGA não pôde ser detectado na parede arterial.

Interações medicamentosas

Nenhum estudo de interação medicamentosa por pares avaliou o cateter AngioSculpt®X. Sendo assim, as instruções de uso de todas as terapias medicamentosas concorrentes devem ser consultadas quanto a interações com paclitaxel. Deve-se considerar o potencial para interações medicamentosas locais e sistêmicas deve ser considerado ao usar o cateter AngioSculpt®X em um paciente que está tomando um medicamento com interações conhecidas com o paclitaxel ou ao iniciar uma terapia medicamentosa em um paciente que recentemente sofreu tratamento com o cateter AngioSculpt®X. O paclitaxel é metabolizado pelas isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, e é um substrato da glicoproteína-P. Os agentes que competem ou inibem estas isoenzimas podem levar a níveis elevados de paclitaxel. É preciso ter cuidado ao administrar paclitaxel com substratos conhecidos ou inibidores das isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4 do citocromo P450, especialmente quando não existem dados clínicos confiáveis para descrever os efeitos das interações medicamentosas.

Carcinogenicidade, Genotoxicidade e Toxicologia Reprodutiva

Não foram publicados estudos de longo prazo em animais para a avaliação do potencial carcinogênico do paclitaxel. Da mesma forma, 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 interferir com a proliferação celular através da estabilização dos microtúbulos, o que pode resultar na perda de cromossomos durante a divisão celular. Embora o paclitaxel não tenha sido mutagênico no teste de Ames ou nos ensaios CHO/HGPRT e salmonella, esta ação indireta demonstrou causar a fragmentação do DNA nos ensaios de genotoxicidade do micronúcleo in vitro e in vivo. O paclitaxel também foi relatado por causar aberrações cromossômicas em linfócitos humanos primários.

O médico encarregado deve pesar os potenciais benefícios médicos do cateter AngioSculpt®X contra esses potenciais riscos genotóxicos e reprodutivos.

VII. EFEITOS ADVERSOS

Os possíveis efeitos adversos incluem, entre outros, os seguintes:

• Morte • Ataque cardíaco (infarto agudo do miocárdio) • Oclusão total da artéria coronária tratada • Dissecção, perfuração, ruptura, ou lesão da artéria coronária • Tamponamento pericárdico • Refluxo ausente/lento do vaso tratado • Cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) de emergência • Intervenção coronária percutânea de emergência • AVC/derrame • Pseudoaneurisma • Restenose do vaso dilatado • Angina instável • Tromboembolismo ou componentes do dispositivo retidos	• Ritmo cardíaco irregular (arritmias, incluindo arritmias ventriculares com risco de vida) • Pressão arterial baixa (hipotensão)/alta (hipertensão) • Espasmo da artéria coronária • Hemorragia ou hematoma • Necessidade de transfusão sanguínea • Reparação cirúrgica do local de acesso vascular • Criação de um caminho para o fluxo sanguíneo entre a artéria e a veia na virilha (fístula arteriovenosa) • Reações medicamentosas, reações alérgicas ao corante de raios-x (meio de contraste) • Infecção • Reação alérgica ao revestimento medicamentoso
---	---

Pode haver outros eventos adversos potenciais que não estão previstos no momento.

VIII. RESUMO DO ESTUDO CLÍNICO
Estudo clínico pioneiro em seres humanos (“first-in-human”) multicêntrico

DESENHO DO ESTUDO

PATENT-C foi um plano de investigação clínica prospectivo, simples-cego, randomizado, controlado, multicêntrico, pioneiro em seres humanos (“first-in-human”) para comparar o novo balão promotor de sulcos AngioSculpt revestido com paclitaxel com balões AngioSculpt simples, comercialmente disponíveis e idênticos em pacientes com restenose na stent convencional (bare metal stent) da artéria coronária (≥70%). O estudo avaliou a eficácia, segurança e tolerância aguda dos balões AngioSculpt revestidos com paclitaxel na inibição da restenose do stent convencional (bare metal stent, BMS).

Um total de 61 pacientes foram matriculados em cinco centros clínicos: 4 centros na Alemanha e 1 centro no Brasil. Trinta e três pacientes foram randomizados para receber o balão revestido com paclitaxel e 28 pacientes foram randomizados para o grupo de controle sem revestimento. O protocolo exigia acompanhamento, incluindo a angiografia coronária quantitativa (QCA) realizada 6 meses após o procedimento índice e acompanhamento clínico aos 30 dias e 6, 12 e 24 meses após o procedimento índice.

Um laboratório mascarado e independente realizou a análise de QCA de todos os filmes do procedimento de intervenção, todas as angiografias de acompanhamento de 6 meses, acompanhamento da revascularização da lesão em alvo até 6 meses e outras angiografias ou reintervenções não programadas até 6 meses. Além disso, um Comitê de Eventos Clínicos (CEC) mascarado e independente avaliou todas as mortes; infartos do miocárdio; revascularizações da lesão em alvo e vaso em alvo; e falhas do dispositivo.

O principal objetivo de eficácia foi demonstrar a perda tardia de lúmen (LLL) no segmento reduzida no grupo de balão revestido em comparação com ao grupo sem revestimento em 6 meses de acordo com a análise de QCA. Os pontos finais secundários incluíram sucesso do procedimento, principais eventos cardíacos adversos (MACE) ao longo de 6 meses e os pontos finais clínicos individuais de morte, trombose do stent, infarto do miocárdio e revascularização coronariana ao longo de 6 meses. Além disso, os pacientes foram seguidos pelos mesmos parâmetros clínicos individuais de morte, trombose de stent, infarto do miocárdio e revascularização coronariana ao longo de 12 meses com o objetivo de avaliar a segurança de longo prazo.

Os resultados foram analisados com base na intenção de tratar (ITT) e de acordo com o protocolo (PP). A população ITT foi composta pelo agrupamento de pacientes de acordo com a atribuição de randomização, independentemente do tratamento efetivamente recebido. A população PP foi composta pelo agrupamento de pacientes de acordo com o tratamento efetivamente recebido. Todos os 28 pacientes (e 30 lesões) randomizados para o grupo sem revestimento foram tratados com sucesso com um dispositivo AngioSculpt sem revestimento e foram elegíveis para inclusão nas análises de ITT e PP. Como 3 pacientes no grupo com revestimento não receberam tratamento com AngioSculpt revestido, 3 dos 33 pacientes e lesões na população de ITT revestido foram excluídos da população PP, deixando 30 pacientes/lesões na população PP.

PONTO FINAL DE EFICÁCIA PRIMÁRIA

Perda tardia do lúmen aos 6 meses

O estudo PATENT-C atendeu ao ponto final primário do estudo na LLL em segmento (calculada como a diferença entre o diâmetro mínimo do lúmen [MLD] no segmento angiográfico após o procedimento e o acompanhamento de 6 meses) avaliado pelo QCA. A perda tardia de lúmen (LLL) aos 6 meses no balão sem revestimento foi de $0,48 \pm 0,51$ para a análise de ITT e PP em comparação com $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) e $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) nos grupos de ITT e PP revestido, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1: LLL no acompanhamento de 6 meses por QCA (população ITT e PP)

	População	Lesões disponíveis para análise	Balão sem revestimento	Balão revestido com paclitaxel	valor p
LLL em segmento, mm	ITT	27 sem revestimento / 27 com revestimento	0,48 ± 0,51*	0,17 ± 0,40*	0,01
LLL em segmento, mm	PP	27 sem revestimento / 24 com revestimento	0,48 ± 0,51*	0,12 ± 0,26*	0,009

* Os valores são média±SD

PONTOS FINAIS SECUNDÁRIOS E VIGILÂNCIA DE SEGURANÇA EM ANDAMENTO

Sucesso do procedimento

De acordo com o protocolo, que definiu o sucesso do procedimento como <50% da estenose do diâmetro (por análise laboratorial) e ausência MACE no hospital, os três pacientes em que o AngioSculpt não pode ser cruzado/avançado até a lesão foram considerados falhas do dispositivo, mas não falhas do procedimento. Além disso, como o protocolo determinou que a taxa de sucesso do procedimento é calculada como o número de pacientes que atinge o sucesso do procedimento dividido pelo número total de pacientes tratados com o dispositivo AngioSculpt revestido com medicamento, os 3 pacientes que não foram tratados com um dispositivo AngioSculpt foram removidos do cálculo da taxa de sucesso do procedimento. A taxa de sucesso foi, portanto, de 100% no grupo de balão revestido com medicamento e de 92,6% no grupo sem revestimento. A fonte de falha no grupo sem revestimento incluiu um paciente que teve um MACE no hospital e outro paciente com > 50% de estenose de diâmetro residual final por QCA. As taxas de sucesso são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2: Taxa de sucesso do procedimento

Taxa de sucesso do procedimento	Balão sem revestimento	Balão revestido com paclitaxel	valor p
Taxa de sucesso, sucesso/total de pacientes tratados com o dispositivo AngioSculpt (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Os valores são n (%). * Angiograma indisponível para um paciente no grupo sem revestimento, por isso não se pode ter certeza do sucesso do procedimento; portanto, N = 27 pacientes.

MACE até 6 meses

O MACE confirmado foi definido como morte cardíaca, IM do vaso em alvo ou revascularização da lesão em alvo (TLR) clinicamente confirmada ao longo de 6 meses. As taxas MACE foram calculadas contando um tipo de evento por paciente: uma vez que um paciente atendeu a um ponto final, os eventos subsequentes do mesmo ponto final não foram contados para aquele paciente. No prazo de 6 meses após o procedimento índice, a taxa cumulativa de MACE foi de 32,1% no grupo sem revestimento e de 6,1% no grupo com revestimento. A taxa de IM do vaso-alvo (TV-MI) foi de 7,1% no grupo sem revestimento e zero no grupo com revestimento. A taxa de TLR clinicamente determinada foi de 32,1% no grupo sem revestimento comparado a 3% no grupo com revestimento. Nenhum paciente morreu de causas cardíacas no grupo sem revestimento, e 1 paciente (3%) no grupo com revestimento teve morte cardíaca. A morte cardíaca no paciente no grupo com revestimento foi determinada como secundária ao IM de vaso fora de alvo, resultante da não-TVR realizada no dia anterior à morte. As Tabelas 3 e 4 resumem as taxas de MACE até 6 meses após o procedimento nas populações ITT e PP.

Tabela 3: Ponto final secundário do MACE aos 6 meses do acompanhamento, População ITT

Ocorrência do ponto final secundário	Balão sem revestimento, N = 28 pacientes	Balão com revestimento de paclitaxel, N = 33 pacientes	valor p
Qualquer MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Morte cardíaca	0	1 (3,0%)	1,0
IM do vaso em alvo	2* (7,1%)	0	0,21
TLR clinicamente determinada	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Os valores são n (%), * Um paciente no grupo sem revestimento teve dois TV-MIs e um TLR, mas é contado como tendo alcançado os pontos finais uma vez, de acordo com a convenção comum.

Tabela 4: Ponto final secundário do MACE aos 6 meses do acompanhamento, População PP

Ocorrência do ponto final secundário	Balão sem revestimento, N = 28 pacientes	Balão com revestimento de paclitaxel, N = 30 pacientes	valor p
Qualquer MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Morte cardíaca	0	1 (3,3%)	1,0
IM do vaso em alvo	2* (7,1%)	0	0,23
TLR clinicamente determinada	9* (32,1%)	0	0,0006

Os valores são n (%), * Um paciente no grupo sem revestimento teve dois TV-MIs e um TLR, mas é contado como tendo alcançado os pontos finais uma vez, de acordo com a convenção comum.

Pontos finais clínicos individuais até 6 meses

Todos os pacientes foram acompanhados para os pontos finais clínicos individuais de trombose do stent (ocorrência e tempo), morte (cardíaca/não cardíaca), IM (vaso em alvo ou qualquer infarto) e revascularização repetida (TLR clinicamente determinada, TVR clinicamente determinada, qualquer revascularização) ao longo de 6 meses. As taxas de ponto final clínico individual foram calculadas contando um evento de cada tipo por paciente; uma vez. Não houve casos de trombose do stent em nenhum dos dois grupos. Além da morte cardíaca observada na seção anterior (MACE ao longo de 6 meses), um paciente no grupo sem revestimento teve morte não cardíaca (análises ITT e PP). As taxas de IM foram semelhantes em ambos os grupos. A taxa de TVR clinicamente determinada foi de 35,7% no grupo sem revestimento, incluindo 9 pacientes (32,1%) que também atendiam o ponto final de TLR clinicamente evidenciado (ITT e PP). No grupo sem revestimento, um paciente teve TLR clinicamente determinada (e, portanto, também TVR) na análise de ITT. Como este paciente não estava incluído na população PP pelo motivo de não receber um AngioSculpt revestido com medicamento, nenhum paciente na população PP do grupo revestido teve TVR ou TLR clinicamente determinada. As taxas de ponto final clínico individual ao longo de 6 meses são apresentadas nas tabelas 5 e 6, que resumem eventos até 12 meses.

Quaisquer eventos de mortes, infartos do miocárdio, revascularização coronariana e trombose de stent até 24 meses

Embora não faça parte da análise formal do ponto final secundário, todos os pacientes também foram acompanhados quanto à morte, IM, revascularização coronária e trombose do stent durante 24 meses como parte da vigilância de segurança em andamento. Entre 6 e 12 meses do acompanhamento, um paciente no grupo com revestimento morreu, secundário ao TV-MI e possível trombose do stent (ST) muito tardia. A morte cardíaca neste paciente foi classificada como não relacionada ao dispositivo ou procedimento de estudo de acordo com a avaliação do investigador, e isso foi confirmado pelo CEC. A CEC fez a determinação adicional de possíveis ST e TV-MI muito tardios como uma medida conservadora, na medida em que não havia documentação de origem suficiente para excluir esses eventos. Como a possível trombose de stent ocorreu há mais de 1 ano após o procedimento índice (1 ano e 3 dias), ela foi classificada como muito tardia pelo documento de consenso do ARC; no entanto, como estava dentro da janela de acompanhamento de 1 ano de 12±2 meses, foi incluída no cálculo das taxas de eventos de 12 meses. As Tabelas 5 (ITT) e 6 (PP) resumem as taxas de eventos até 24 meses de acompanhamento.

Tabela 5: Morte confirmada, infarto do miocárdio, revascularização coronariana e trombose de stent até 24 meses, população ITT

Evento de ponto final clínico	Balão sem revestimento, N = 28 pacientes	(n)*	Balão com revestimento de paclitaxel, N = 33 pacientes	(n)*	valor p
Eventos 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
Cardíaco	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Não cardíaco	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Qualquer IM	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
IM do vaso em alvo	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
IM do vaso fora do alvo	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
TLR clinicamente determinada	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
TVR clinicamente determinada†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Qualquer revascularização‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Eventos 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
Cardíaco	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Não cardíaco	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Qualquer IM	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
IM do vaso em alvo	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
IM do vaso fora do alvo	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
TLR clinicamente determinada	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
TVR clinicamente determinada†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Qualquer revascularização‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Eventos 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
Cardíaco	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Não cardíaco	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Qualquer IM	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
IM do vaso em alvo	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
IM do vaso fora do alvo	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
TLR clinicamente determinada	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
TVR clinicamente determinada†	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 pacientes com dados disponíveis/em denominador para cálculo. Por exemplo, taxas de 12 meses no grupo sem revestimento, um paciente morreu (cardíaco) antes do acompanhamento de 6 meses, portanto, n = 27, exceto para qualquer morte/morte não cardíaca, que é n = 28. Para as taxas de 12 meses no grupo com revestimento, um paciente sem acompanhamento de 12 meses e outro paciente com morte cardíaca, não TV-MI e qualquer revascularização; portanto, n = 32 para esses parâmetros e n = 31 para os demais parâmetros.

†TVR inclui TVR/não TLR e TLR

‡Qualquer revascularização incluiu pacientes com TLR, TVR e não TVR

Tabela 6: Morte confirmada, infarto do miocárdio, revascularização coronariana e trombose de stent até 24 meses, população PP

Evento de ponto final clínico	Balão sem revestimento, N = 28 pacientes	(n)*	Balão com revestimento de paclitaxel, N = 30 pacientes	(n)*	valor p
Eventos 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
Cardíaco	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Não cardíaco	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Qualquer IM	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
IM do vaso em alvo	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
IM do vaso fora do alvo	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
TLR clinicamente determinada	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
TVR clinicamente determinada†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Qualquer revascularização‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Eventos 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
Cardíaco	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Não cardíaco	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Qualquer IM	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
IM do vaso em alvo	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
IM do vaso fora do alvo	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
TLR clinicamente determinada	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
TVR clinicamente determinada†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Qualquer revascularização‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Eventos 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
Cardíaco	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Não cardíaco	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Qualquer IM	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
IM do vaso em alvo	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
IM do vaso fora do alvo	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
TLR clinicamente determinada	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
TVR clinicamente determinada†	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 pacientes com dados disponíveis/em denominador para cálculo. Por exemplo, taxas de 12 meses no grupo sem revestimento, um paciente morreu (cardíaco) antes do acompanhamento de 6 meses, portanto, n = 27, exceto para qualquer morte/morte não cardíaca, que é n = 28. Para as taxas de 12 meses no grupo com revestimento, um paciente sem acompanhamento de 12 meses e outro paciente com morte cardíaca, não TV-MI e qualquer revascularização; portanto, n = 29 para esses parâmetros e n = 28 para os demais parâmetros.

†TVR inclui TVR/não TLR e TLR

‡Qualquer revascularização incluiu pacientes com TLR, TVR e não TVR

MATERIAIS NECESSÁRIOS PARA USO COM O CATETER ANGIOSCUPT®X

AVISO - Use apenas itens de uso único. Não reesterilize nem reutilize.

- Cateter-guia femoral, braquial ou radial (≥ 6F)
- Válvula hemostática

- Meio de contraste diluído 1:1 com solução salina normal
- Solução salina normal heparinizada estéril
- Seringas de 10cc e 20cc para lavagem e preparação do balão
- Dispositivo de inflação (insuflador)
- Fio-guia coronário de 0,014"
- Introdutor do fio-guia
- Dispositivo de torque do fio-guia
- Contraste radiográfico
- Coletor (para monitoramento de pressão e injeção de contraste), tubulação de extensão de pressão

IX. INSTRUÇÕES DE USO

Preparation and Use of the AngioSculpt®X Catheter

Antes do uso do cateter AngioSculpt®X, examine cuidadosamente em busca de danos e integridade do cateter. Não use se o cateter estiver curvado, dobrado, com componentes faltando ou outros danos. Não usar se a embalagem interna estiver aberta ou danificada.

1. Paciente pré-medicado com terapia antiplaquetária dupla apropriada, anticoagulante e terapia vasodilatadora coronária consistente com o protocolo institucional de intervenções coronarianas percutâneas.
2. Realizar o angiograma coronário na visão melhor demonstrando a lesão em alvo antes da implantação do dispositivo.
3. Posicionar o fio-guia coronariano de 0,014" escolhido além da lesão em alvo.
4. Pre-dilatar a lesão com um balão PTCA padrão não revestido de tamanho menor do que o vaso de referência.
5. Se forem necessários múltiplos cateteres AngioSculpt®X para concluir o tratamento, os cateteres AngioSculpt®X, utilizados sequencialmente devem ser minimamente dimensionados e posicionados para que os balões se sobreponham, como necessário, para cobrir a lesão e as margens do segmento de pré-dilatação. O cateter AngioSculpt®X deve se estender aproximadamente 2 mm proximal e distalmente do segmento pré-dilatação. Deve-se ter cuidado para não estender o todo o segmento de dilatação desnecessariamente. Um exemplo é mostrado na Figura 2.

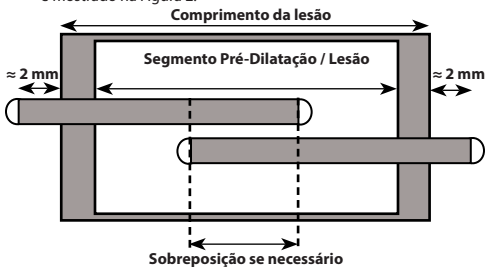


Figura 2. Os balões são dimensionados para se sobrepor apenas o necessário para tratar adequadamente a lesão

6. Usando uma técnica estéril, remova um cateter AngioSculpt®X de tamanho apropriado (≤ 1,0 x diâmetro do vaso de referência (RVD)) da embalagem estéril e coloque no campo estéril.
Cuidado: Antes de usar, o balão AngioSculpt®X deve ser manuseado com luvas estéreis e secas sempre que possível. Durante a preparação e inserção, tenha cuidado para minimizar o contato desnecessário com a parte revestida do cateter AngioSculpt®X.
7. Remova o estilete do lúmen do fio-guia e o tubo protetor do balão.
8. Inspeccione o cateter para garantir que todos os componentes estão intactos.
9. Lave o lúmen do fio-guia com solução salina, tomando cuidado para manter o balão seco.
Cuidado: Não mergulhe o cateter AngioSculpt®X em banho de solução salina. Substitua qualquer dispositivo se o balão tiver entrado em contato com fluidos antes do uso.
10. Preencha a seringa de 20 cc com 2-3 cc de contraste radiográfico na porta de inflação do balão do cateter.

11. Aspire/remova o ar do lúmen do balão do cateter usando a seringa de 20 cc com 2-3 cc de contraste radiográfico e deixe no vácuo por 30 segundos.
12. Solte lentamente o vácuo da seringa de 20 cc e remova-a da porta de inflação do balão.
13. Prenda o dispositivo de inflação (insuflador), preenchido com mistura de 50:50 de contraste radiográfico e solução salina normal na porta de inflação do balão criando um menisco. Evite a introdução de bolhas de ar no lúmen do balão do cateter.
14. Aspire usando o dispositivo de inflação, prendendo ao vácuo.
NOTA: Todo o ar deve ser removido do balão e deslocado com o meio de contraste antes de inserir no corpo (repita as etapas 11-14, se necessário).
Cuidado: Para garantir a entrega terapêutica, nunca infle o cateter AngioSculpt®X antes de atingir a lesão em alvo.
15. Avance o cateter AngioSculpt®X sobre o fio-guia até a lesão em alvo.
NOTA: Ao carregar o cateter no fio-guia, o cateter deve ser apoiado, garantindo que o fio-guia não entre em contato com o balão. Não avance nem retraia o cateter AngioSculpt®X sobre a parte flexível do fio-guia. Não avance nem retraia o cateter, a menos que o balão esteja completamente desinflado sob vácuo. No caso de resistência durante a manipulação, determine a causa da resistência antes de continuar.
Cuidado: Para garantir a administração adequada do medicamento, o cateter AngioSculpt®X deve ser avançado até o local em alvo de forma eficiente e imediatamente inflado. Mantenha a inflação do balão por, no mínimo, 30 segundos.
16. Posicione o balão em relação à lesão, garantindo uma cobertura de pelo menos 2 mm proximal e distalmente além das margens do segmento de pré-dilatação da lesão e infle o balão para a pressão apropriada (tabela de conformidade de referência incluída na embalagem do produto).
17. Infle o balão AngioSculpt®X conforme o seguinte protocolo recomendado:
 - 2 atmosferas
 - Aumente a pressão de insuflação em 2 atmosferas a cada 10-15 segundos até atingir a insuflação completa do dispositivo
 - Pode insuflar até uma pressão máxima que é < RBP a critério do médico (tendo em conta o diâmetro insuflado estimado do dispositivo em determinada pressão)
18. Realize o angiograma coronário (na(s) mesma(s) visão(ões) como na etapa 2) da lesão em alvo após a conclusão do tratamento do dispositivo.
19. Para remover o cateter AngioSculpt®X, aplique pressão negativa no dispositivo de insuflação e confirme que o balão está completamente desinflado. O cateter deve ser retraído apenas segurando o eixo do hipotube.
NOTA: Não gire o eixo do cateter além de 180 graus quando a ponta estiver restringida. Durante o uso, não gire o cubo do conector do cateter por mais de cinco (5) voltas. A manipulação do cateter, incluindo o avanço e a retração, deve ser realizada segurando o eixo do cateter.
20. Inspeção todos os componentes para garantir que o cateter esteja intacto. Siga os procedimentos institucionais para a descarte de perigos biológicos. Se ocorrer um mau funcionamento do dispositivo ou se forem observados defeitos na inspeção, retire o lúmen do fio-guia e limpe a superfície externa do cateter com solução salina, guarde o cateter em um saco de risco biológico lacrado e entre em contato com Spectranetics ou o representante.
NOTA: Sempre que possível, o cateter AngioSculpt®X deve ser o tratamento final do vaso.
21. Remova o fio-guia coronário e faça o angiograma coronário (na(s) mesma(s) visão(ões) como na etapa 2) da lesão em alvo após a conclusão de todas as intervenções.
22. Remova todos os cateteres e administre 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 PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X é livre de defeitos de material e mão de obra quando usado até a data "Utilizar até" indicada, e quando o pacote estiver fechado e não danificado imediatamente antes do uso.

A responsabilidade do fabricante nos termos desta garantia é limitada à substituição ou reembolso do preço de compra de qualquer bainha PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X. O fabricante não será responsável por qualquer dano incidental, especial ou consequential resultante do uso do PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X. Danos ao PTCA revestido com medicamento AngioSculpt®X causados por abuso, alteração, armazenamento ou manuseio indevido, ou qualquer outra inobservância destas instruções de uso anulam esta garantia limitada. **ESTA GARANTIA LIMITADA É FORNECIDA EXPRESSAMENTE EM SUBSTITUIÇÃO A TODAS AS OUTRAS GARANTIAS, EXPLÍCITAS OU IMPLÍCITAS, INCLUINDO A GARANTIA IMPLÍCITA DE COMERCIALIZAÇÃO OU ADEQUAÇÃO A UMA FINALIDADE ESPECÍFICA.** Nenhuma pessoa ou entidade, incluindo qualquer representante ou revendedor autorizado do fabricante, tem autoridade para prorrogar ou ampliar esta garantia limitada, e qualquer tentativa de fazê-lo não será executável contra o Fabricante.

Набраздяващ балонен катетър за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA) с медикаментозно покритие AngioSculpt®X
Система за доставка с бърза замяна (RX)

Bulgarian / български език

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

ВНИМАТЕЛНО ПРОЧЕТЕТЕ ВСИЧКИ ИНСТРУКЦИИ ПРЕДИ УПОТРЕБА. НЕСПАЗВАНЕТО НА КОЕТО И ДА Е ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ПРЕДПАЗНА МЯРКА МОЖЕ ДА ДОВЕДЕ ДО УСЛОЖНЕНИЯ.

ЗАБЕЛЕЖКА: Тези инструкции важат за всички диаметри и дължини на балони.

СТЕРИЛНО: Стерилизиран с газ етиленов оксид. **Апирогенно. Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.**

СЪДЪРЖАНИЕ: Един (1) набраздяващ балонен катетър за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X.

СЪХРАНЕНИЕ: Да се съхранява на сухо, тъмно, хладно място.

I. ОПИСАНИЕ НА ИЗДЕЛИЕТО

1. Описание на катетъра за PTCA

Набраздяващ балонен катетър за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X е стандартен катетър за PTCA с набраздяващ балон близо до дисталния връх. Дисталният край на катетъра има конвенционален балон от найлонова смес и нитинов набраздяващ елемент с три спирални опори, които се обвиват около балона. Опорите създават фокални концентрации на дилатираща сила, което намалява приплъзването на балона и помага при луминалното разширяване на стенозни артерии. Набраздяващият балон е покрит със специализиран препарат, който включва антипролиферативния медикамент паклитаксел. Набраздяващият балон с медикаментозно покритие е предназначен за разширяване до специфичен диаметър и дължина при специфично налягане. Конвенционални рентгеноконтрастни маркери помагат при позициониране на балона в стенозата.

Фигура 1 показва дисталната част на катетъра с набраздяващия балон. Проксималният край на балона се свързва към канал за раздуване на балона.

Продуктът се предлага на платформа за доставка с бърза замяна (RX) и е наличен в диаметри на балона от 2,0 до 3,5 mm в деления от 0,5 mm и с дължини на набраздяващия балон от 10, 15 и 20 mm. Дължината на катетъра е приблизително 137 mm и е съвместим с 0,014-инчови водачи и 6F направляващи катетри. Катетърът се доставя стерил и е предназначен за еднократна употреба.

Фигура 1: Дистална част на набраздяващ балонен катетър за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X



2. Описание на медикаментозното покритие

Медикаментозното покритие е препарат на неполимерна основа, състоящ се от паклитаксел като активната фармацевтична съставка и спомагателна нордихидрогуаретична киселина (NDGA). Покритието покрива работната повърхност на балона, част от конусите на балона и набраздяващия елемент на катетъра AngioSculpt®X със средна повърхностна концентрация от 3 µg/mm². Ключовата функционална характеристика на препарата е да позволи освобождаване на паклитаксел в тъканта на съдовата стена при раздуване.

II. ПОКАЗАНИЯ

Набраздяващият балонен катетър за РТСА с медикаментозно покритие AngioSculpt®X е показан за лечение на хемодинамично значими стенози на коронарните артерии, включително инстенст рестенози, с цел подобряване на миокардната перфузия.

III. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Катетърът AngioSculpt®X не трябва да се използва за следното:

- Лезии на коронарната артерия, неподходящи за лечение чрез перкутанна реваскуларизация.
- Спазми на коронарната артерия в отсъствието на значими стенози.
- Пациенти с известна свръхчувствителност към паклитаксел или химични съединения на паклитаксел.
- Пациенти, които не могат да получат препоръчана антитромбоцитна и/или антикоагулантна терапия.
- Жени, които кърмят, които са бременни или възнамеряват да забременеят, или мъже, възнамеряващи да заченат деца.

IV. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- За намаляване на потенциалното увреждане на съдовете, диаметърът на раздутия балон трябва да е приблизително равен на диаметъра на съда точно проксимално и дистално на стенозата.
 - РТСА в пациенти, които не са приемливи кандидати за коронарна артериална байпас графт хирургия, изисква внимателно обмисляне, както и възможна хемодинамична поддръжка по време на РТСА, тъй като лечението на тази популация от пациенти носи особен риск.
 - Когато катетърът е изложен на съдовата система, той трябва да се манипулира под висококачествено флуороскопско наблюдение. Не придвижвайте напред или прибирайте катетъра, освен ако балонът не е напълно изпуснат под вакуум. Ако срещнете съпротивление по време на манипулиране, определете причината за съпротивлението, преди да продължите.
 - Не надвишавайте номиналното налягане на спукване (RBP) по време на раздуване на балона. RBP е базирано на резултати от инвитро тестове. Поне 99,9% от балоните (с 95% увереност) няма да се спукат при или под тяхното RBP. Препоръчва се използване на манометър за предотвратяване на подаването на прекомерно налягане.
 - РТСА трябва да се извършва само в болници, където бързо може да се извърши спешна операция с имплантиране на байпас графт в коронарната артерия в случай на потенциално сърдечносъдово увреждане или животозастрашаващо усложнение.
 - Използвайте само препоръчаната среда за раздуване на балона. Никога не използвайте въздух или газообразна среда за раздуване на балона.
 - Продължете внимателно, когато използвате катетъра AngioSculpt®X в наскоро разгърнат стент. Катетърът AngioSculpt®X не е бил тестван за постдилатация на стентове или лезии, дистални на наскоро разгърнати стентове в клинични проучвания.
 - Използвайте изделието преди срока на годност, посочен на опаковката.
- ## V. ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ
- Не потапяйте катетъра AngioSculpt®X във ваничка с физиологичен разтвор. Контактът с флуиди преди въвеждане може да наруши доставката на терапевтичния медикамент. За да осигурите доставка на терапевтичния медикамент, преди използване подменете всяко устройство, при което балонът е бил в контакт с флуиди.

- С катетъра AngioSculpt®X трябва да се бори със сухи стерилни ръкавици преди употреба, винаги когато е възможно. Бъдете внимателни, за да намалите контакта с частта с покритие на катетъра AngioSculpt®X по време на подготовка и въвеждане.
- За да осигурите доставка на терапевтичния медикамент:
 - Никога не раздувайте катетъра AngioSculpt®X преди достигане на целевата лезия.
 - Катетърът AngioSculpt®X трябва да се придвижи до целевото място по ефикасен начин (т.е. ≤ 3 минути) и незабавно да се раздуе.
- Поддържайте раздуването на балона за минимум 30 секунди.
- Трябва да се извърши предварителна дилатация на лезията със стандартен балон за РТСА без покритие.
- Винаги придвижвайте напред и прибирайте катетъра AngioSculpt®X под отрицателно налягане. Когато е възможно, катетърът AngioSculpt®X трябва да е окончателното лечение на съда.
- Катетърът AngioSculpt®X е предназначен за лечение на една лезия в един пациент; не използвайте повторно катетъра AngioSculpt®X за дилатиране на допълнителни лезии.
- Преди ангиопластика проверете катетъра, за да потвърдите неговата функционалност и цялост и да се уверите, че размерът и дължината са подходящи за специфичната лезия, за която ще се използва.
- Катетърът AngioSculpt®X трябва да се използва само от лекари, обучени в извършването на перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.
- Преди, по време на и след лечение с катетъра AngioSculpt®X трябва да се приложи двойна антитромбоцитна, антикоагулантна и коронарна вазодилаторна терапия. Антитромбоцитната терапия за по-малко от 3 месеца след лечение с катетъра AngioSculpt®X не е била изследвана и на пациентите в първото изследване с прилагане върху хора беше назначена двойна антитромбоцитна терапия, състояща от аспирин плюс или клопидогрел, или тиклопидин за минимум от 3 месеца след лечение с катетъра AngioSculpt®X.
- Не завъртате оста на катетъра на повече от 180 градуса, когато върхът е ограничен.
- Не завъртатے накрайника от тип луер на повече от пет (5) оборота при употреба.
- Не придвижвайте напред и не прибирайте катетъра AngioSculpt®X по отпуснатата част на водача.
- Манипулирането на катетъра, в това число придвижването напред и прибирането, трябва да се извършва чрез захващане на оста тип Нуротубе.
- Ако срещнете необичайно съпротивление при манипулиране на катетъра или подозирате, че водачът се е огънал, внимателно извадете цялата катетърна система (катетъра AngioSculpt®X и насочващия се водач) като едно цяло.
- Ако флуороскопското насочване укаже, че катетърът AngioSculpt®X се е придвижил отвъд края на водача, изтеглете катетъра и заредете отново водача преди повторно придвижване.
- Не се препоръчва използването на катетъра AngioSculpt®X в съчетание с други балони с медикаментозно покритие или стентове, излъчващи медикамент, за третиране на същата лезия по същата процедура или в рамките на 90 дни. Безопасността на комбинирането на различни продукти с медикамент не е била оценена.
- Изделието да НЕ се стерилизира или използва повторно, тъй като това може да наруши функционирането му или да увеличи риска от кръстосано замърсяване вследствие на неправилна повторна обработка.
- Повторното използване на това изделие за еднократна употреба може да доведе до тежка телесна повреда или смърт на пациента и да анулира гаранциите на производителя.

VI. ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИКАМЕНТА

Механизъм на действие

Покритието на набраздяващия балонен катетър за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X съдържа паклитаксел, антипролиферативно фармацевтично вещество, което специфично се свързва и микротубулите ги стабилизира. Чрез блокиране на деполимеризацията на микротубулите паклитакселът засяга инхибирането на гладкомускулните клетки и пролиферацията и миграцията на фибробластите, както и секрецията на извънклетъчната матрица. Комбинацията от тези ефекти води до инхибирането на неоинтималната хиперплазия и по този начин предотвратява рестенозата.

Фармакокинетика

Максималното ниво на паклитаксел в плазмата, измерено след 10 минути в свинския модел, беше 4,6 ng/mL, значително по-ниско от нивото на миелосупресия от ≥ 85 ng/mL. След 24 часа нивото на паклитаксел в плазмата спадна до по-малко от 0,4 ng/mL. Допълнителната NDGA не беше открита в плазмата (LOQ: 2 ng/mL). Наблюдаваните пикови нива и общо серуноно излагане на катетъра AngioSculpt®X са съответно близо 50 до 200 пъти по-ниски от отчетените за фармацевтичния паклитаксел (3 ч. вливане, листовка на Taxol®: $T_{1/2} = 12,1$ до 20,2 часа, $C_{max} = 2170$ до 3650 ng/mL и $AUC = 7952$ до 15007 ng^h/mL).

След 10 минути нивата на паклитаксел в тъканите достигнаха 7,1% от номиналната медикаментозна доза или 142 ng/mg. Между ден 1 и 28 нивото в тъканите се стабилизира при 1,1% от номиналната медикаментозна доза или 15 ng/mg. Средната концентрация на паклитаксел в коронарните артерии беше приблизително 10 µM, което е в рамките на диапазона на концентрация на паклитаксел (0,1 до 10 µM/L), известни с инхибиращото си въздействие върху пролиферацията на човешките артериални гладкомускулни клетки (Axel et al., 1997 г.). Допълнителната NDGA не беше открита в артериалната стена.

Медикаментозни взаимодействия

Катетърът AngioSculpt®X е бил оценен от неререцензирани изследвания за медикаментозни взаимодействия. Затова трябва да се прегледат инструкциите за употреба на всички съпътстващи медикаментозни терапии за тяхното взаимодействие с паклитаксел. При използване на катетъра AngioSculpt®X при пациент, който приема медикамент с известни взаимодействия с паклитаксел, или при започване на медикаментозна терапия при пациент, който наскоро е преминал лечение с катетъра AngioSculpt®X, трябва да се отчете възможността както за локални, така и за системни медикаментозни взаимодействия. Паклитакселът се метаболизира от цитохромни P450 изоензими CYP2C8 и CYP3A4 и е субстрат на P-гликопротеин. Веществата, които се конкурират или инхибират тези изоензими, могат да доведат до увеличени нива на паклитаксел. Трябва да се обърне особено внимание при прилагане на паклитаксел с известни субстрати или инхибитори на цитохромни P450 изоензими CYP2C8 и CYP3A4, особено когато не съществуват надеждни клинични данни, описващи ефектите на медикаментозните взаимодействия.

Канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсикология

Не са публикувани дългосрочни изследвания върху животни, в които да се оцени канцерогенния потенциал на паклитаксела. По подобен начин няма адекватни и добре контролирани изследвания относно ефектите на паклитаксела при бременни жени или при мъже, възнамеряващи да заченат деца. Механизмът на действие на паклитаксела включва намеса в клетъчната пролиферация чрез стабилизация на микротубулите, което може да доведе до загуба на хромозоми при делене на клетките. Въпреки, че паклитакселът не беше мутагенен в теста на Ъймс или в CHO/HGPRT и в анализа за салмонела, това непряко действие е демонстрирало причиняване на дефрагментация на ДНК в рамките на инвитро и инвиво анализи на микронуклеарната генотоксичност. Съобщава се също така, че паклитакселът причинява хромозомни аберации в първични човешки лимфоцити.

Лекуващият лекар трябва да прецени потенциалните медицински ползи от катетъра AngioSculpt®X спрямо тези потенциални генотоксични и репродуктивни рискове.

VII. НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Възможните нежелани реакции включват, но не се изчерпват със следното:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Смърт• Сърдечен удар (остър миокарден инфаркт)• Тотална оклузия на третирания коронарна артерия• Дисекция, перфорация, руптура или увреждане на коронарна артерия• Перикардна тампонада• Никакъв/слаб възстановен кръвоток на третирания съд• Спешен коронарен байпас графт (CABG)• Спешна перкутанна коронарна интервенция• Сърдечносъдово усложнение/удар• Псевдоаневризма• Рестеноза на дилататорна съд• Нестабилна стенокардия• Тромбемболия или задържащ компонент от izdelieto | <ul style="list-style-type: none">• Нередовен сърдечен ритъм (аритмии, включително животозастрашаващи камерни аритмии)• Значително ниско (хипотония)/високо (хипертония) кръвно налягане• Спазъм на коронарната артерия• Кръвоизлив или хематом• Необходимост от кръвопреливане• Хирургично възстановяване на място за съдов достъп• Създаване на път за кръвотока между артерията и вената в слабните (артеровенозна фистула)• Реакции към медикамента, алергични реакции към рентгеново вещество (контрастно вещество)• Инфекция• Алергична реакция към медикаментозното покритие |
|--|--|

Може да съществуват други възможни нежелани явления, които не са предвидени до този момент.

VIII. ОБОБЩЕНИЕ НА КЛИНИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ

Многоцентрово клинично проучване, за пръв път приложено при хора

ДИЗАЙН НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

PATENT-C беше за пръв път приложено към хора, многоцентрово, контролирано, рандомизирано, еднострочно слепо, проспективно клинично изследване, сравняващо принципно новия набраздяващ балон с покритие от паклитаксел AngioSculpt с иначе идентичните предлагани се в търговската мрежа балони AngioSculpt без покритие при пациенти със значителна ($\geq 70\%$) инстенст рестеноза на непокрит метален стент в коронарните артерии. Изследването оцени ефикасността, безопасността и острата толерантност на балоните AngioSculpt с покритие от паклитаксел при инхибиране на рестеноза на непокрит метален стент (BMS).

Бяха записани общо 61 пациента в пет клинични центъра: 4 центъра в Германия и 1 център в Бразилия. Тридесет и три пациента бяха рандомизирани за лечение с балон с покритие от паклитаксел и 28 пациента бяха рандомизирани към контролната група с непокрит стент. Изискването според протокола проследяване включваше количествена коронарна ангиография (QCA), извършена на 6-тия месец след индексната процедура и клиничното проследяване на 30-тия ден и на 6-тия, 12-тия и 24-тия месец след индексната процедура.

Независима централна лаборатория извърши QCA замаскиран анализ на всички филми за интервенцията процедура, всички ангиографии за проследяване на 6-тия месец, реваскуларизации на целевата лезия до 6-месечното проследяване и други непланирани ангиографии и повторни интервенции до 6-тия месец. В допълнение, независима Комисия за клинични събития (CES) потвърди със замаскирани данни всички случаи на смърт, миокарден инфаркт (MI), реваскуларизация на целева лезия (TLR) и реваскуларизация на целеви съд (TVR), както и неуспех на устройството.

Основният критерий за ефективност беше да се демонстрира намалена късна загуба на лумен (LLL) в сегмента при групата с покрития балон в сравнение с групата с непокрития балон след 6 месеца според QCA анализа. Вторичната крайна точка включваше успех на процедурата, значителни неблагоприятни сърдечни явления (MACE) в рамките на 6 месеца и индивидуалните клинични крайни

точки на смърт, тромбоза на стента, миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация в рамките на 6 месеца. В допълнение пациентите бяха проследени за същите индивидуални клинични крайни точки на смърт, тромбоза на стента, миокарден инфаркт и коронарна реваскуларизация в рамките на 12 месеца с цел оценяване на дългосрочната безопасност. Резултатите бяха анализирани във основа на всички пациенти, получили лечение (ITT), и според протокола (PP) ИТТ популацията беше съставена от пациенти, групирани според заданието за рандомизиране независимо от действително полученото лечение. PP популацията беше съставена от пациенти, групирани според действително полученото лечение. Всички 28 пациента (и 30 лезии), рандомизирани в групата със стент без покритие, бяха успешно лекувани с AngioSculpt устройство без покритие и отговаряха на критериите за включване в ИТТ и PP анализите. Тъй като 3 пациента от групата на стента с покритие не получиха лечение с AngioSculpt с покритие, 3-ма от 33-мата пациента и лезии в ИТТ популацията с покрит стент бяха изключени от PP популацията, като останаха 30 пациента/лезии в PP популацията.

ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА ЗА ЕФЕКТИВНОСТ

Късна загуба на лумен (LLL) на 6-тия месец

Проучването PATENT-C отговори на първичната крайна точка на изследването на LLL в сегмент (изчислено като разлика между ангиографския минимален диаметър на лумена [MLD] в сегмента след процедурата и при 6-месечното наблюдение), оценено от QCA. LLL на 6-тия месец в групата с балон без покритие беше 0,48±0,51 за ИТТ и PP анализа в сравнение съответно с 0,17±0,40 (p = 0,01) и 0,12±0,26 (p= 0,009) в ИТТ и PP групите с покрит стент (таблица 1).

Таблица 1: LLL при изследване след 6-тия месец чрез QCA (ИТТ и PP популация)

Популация		Лезии, налични за анализ	Балон без покритие	Балон с покритие от	р-стойност
				паклитаксел	
LLL в сегмент, mm	ИТТ	27 без покритие/ 27 със покритие	0,48± 0,51*	0,17± 0,40*	0,01
LLL в сегмент, mm	PP	27 без покритие/ 24 със покритие	0,48± 0,51*	0,12± 0,26*	0,009

* Стойностите са средни±SD

ВТОРИЧНА КРАЙНА ТОЧКА И ТЕКУЩО НАБЛЮДЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА

Успех на процедурата

Според протокола, който дефинира успеха на процедурата като стеноза с диаметър < 50% (според анализа на основната лаборатория) и отсъствие на болнично MACE, тримата пациента, в които AngioSculpt не можа да бъде пресечен/придвижен до лезията, бяха счети за неуспех на устройството, но не като неуспех на процедурата. В допълнение, тъй като според протокола честотата на успех в процедурата се изчислява като броя на пациентите, постигнали процедурен успех, разделен на общия брой пациенти, лекувани с AngioSculpt устройство с медикаментозно покритие, 3-мата пациента, които не бяха лекувани с устройство AngioSculpt, не бяха включени в изчислението на честотата на процедурен успех. Честотата на успех следователно беше 100% в групата с покрит балон и 92,6% в групата с балон без покритие. Източникът на неуспех в групата с непокрит балон включваше един пациент, който преживя болнично MACE и друг пациент със стеноза с > 50% окончателен остатъчен диаметър според QCA. Честотата на успех е показана в таблица 2.

Таблица 2: Честота на успех в процедурата

Честота на успех в процедурата	Балон без покритие	Балон с покритие от	р-стойност
		паклитаксел	

Честота на успех, успех/ общ брой пациенти, лекувани с устройство AngioSculpt (%)

25/27* (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2
-----------------	---------------	-----

Стойностите са n (%), * За един пациент в групата без покритие не е налична ангиограма, затова не можем да сме сигурни за успеха на процедурата; следователно N = 27 пациенти.

MACE до 6 месеца

Потвърдените MACE бяха дефинирани като сърдечна смърт, MI на целеви съд или клинично обусловена реваскуларизация на целева лезия (TLR) в рамките на 6 месеца. Честотата на MACE беше изчислена чрез преброяване на един тип събитие за пациент: след достигане на крайна точка от един пациент, последващите събития със същата крайна точка не бяха преброени за този пациент. В рамките на 6 месеца след индексната процедура съвкупната честота на MACE беше 32,1% в групата без покритие и 6,1% в групата с покритие. Честотата на MI на целеви съд (TV-MI) беше 7,1% в групата без покритие и нула в групата с покритие. Честотата на клинично обусловена TLR беше 32,1% в групата без покритие и 3% в групата с покритие. Нито един пациент не умря поради сърдечна причина в групата без покритие и 1 пациент (3%) в групата с покритие преживя сърдечна смърт. Сърдечната смърт на пациента с балон с покритие беше определена като следствие от MI на нецелеви съд в резултат на не-TVR, извършена в деня преди смъртта. Таблица 3 и таблица 4 обобщават честотата на MACE до 6 месеца след процедурата в ИТТ и PP популациите.

Таблица 3: Вторична точка с MACE при 6-месечно наблюдение, ИТТ популация

Събитие във вторична точка	Балон без покритие, N = 28 пациента	Балон с покритие от паклитаксел, N = 33 пациента	р-стойност
Всяко MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Сърдечна смърт	0	1 (3,0%)	1,0
MI на целеви съд	2* (7,1%)	0	0,21
Клинично обусловена TLR	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Стойностите са n (%), *Един пациент в групата без покритие премина два MI на TV и една TLR, но беше преброен като достигнал крайните точки веднъж според съгласуваните правила.

Таблица 4: Вторична точка с MACE при 6-месечно наблюдение, PP популация

Събитие във вторична точка	Балон без покритие, N = 28 пациента	Балон с покритие от паклитаксел, N = 30 пациента	р-стойност
Всяко MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Сърдечна смърт	0	1 (3,3%)	1,0
MI на целеви съд	2* (7,1%)	0	0,23
Клинично обусловена TLR	9* (32,1%)	0	0,0006

Стойностите са n (%), *Един пациент в групата без покритие премина два MI на TV и една TLR, но беше преброен като достигнал крайните точки веднъж според съгласуваните правила.

Индивидуални клинични крайни точки до 6 месеца

Всички пациенти бяха проследени за индивидуални клинични крайни точки на тромбоза на стента (възникване и продължителност), смърт (сърдечна/несърдечна), миокарден инфаркт (на целевия съд или всеки инфаркт) и повторна реваскуларизация (клинично обусловена TLR, клинично обусловена TVR, всяка реваскуларизация) в рамките на 6 месеца. Честотите на индивидуални клинични крайни точки бяха изчислени чрез преброяване на едно събитие за всеки тип за един пациент; веднъж. Нямаше случаи на тромбоза на стента в никоя от групите. В допълнение към сърдечната смърт, отбелязана в предишния раздел (MACE в рамките на 6 месеца), един пациент в групата без покритие преживя несърдечна смърт (ИТТ и PP анализи). Честотите на MI бяха сходни в двете групи. Честотата на клинично обусловена TVR беше 35,7% в групата без покритие, включително 9 пациента (32,1%), които също достигнаха крайната точка на клинично обусловена TLR (ИТТ и PP). В групата без покритие един пациент преживя клинично обусловена TLR (и следователно също така и TVR) в ИТТ анализа. Тъй като този пациент не беше включен в PP популацията поради неполучаване на лечение с AngioSculpt с медикаментозно покритие, никой пациент в PP популацията с покрит балон не преживя клинично обусловена TVR или TLR. Честотата на индивидуални клинични крайни точки в рамките на 6 месеца е показана в таблици 5 и 6, които обобщават събитията до 12-тия месец.

Всяка смърт, всеки миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация и тромбоза на стента до 24 месеца

Въпреки че не е част от формалния анализ на вторични крайни точки,

всички пациенти бяха също проследени за смърт, миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация и тромбоза на стента в рамките на 24 месеца като част от наблюдение на дългосрочната безопасност. Между 6-тия и 12-тия месец наблюдение един пациент в групата с покритие умря вследствие на миокарден инфаркт на целеви съд (TV-MI) и потенциално много късна тромбоза на стента (ST). Сърдечната смърт при този пациент беше класифицирана като несвързана с изследваното устройство или процедура според оценката на изследователя и това беше потвърдено от CEC. CEC направи допълнително заключение за възможна много късна ST и TV-MI като консервативна мярка въз основа на това, че няма достатъчна изходна документация за изключване на тези събития. Тъй като потенциалната тромбоза на стента възникна > 1 година след индексната процедура (1 година и 3 дни след нея), тя беше класифицирана като много късна според съгласуваното заключение на ARC; въпреки това, тъй като това се случи в рамките на 1-годишното проследяване от 12±2 месеца, то беше включено в резултатите от изчисленията за 12-тия месец. Таблицы 5 (ITT) и 6 (PP) обобщават честотата на събитията до 24-ия месец проследяване.

Таблица 5: Потвърдена смърт, всеки миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация и тромбоза на стента до 24 месеца, ITT популация

Събитие в клинична крайна точка	Балон без покритие, N = 28	(n)*	Балон с покритие от паклитаксел, N = 33	(n)*	p-стойност
Събития в рамките на 6 месеца					
Всяка тромбоза на стент	0	28	0	33	-
Всяка смърт	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Сърдечна	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Несърдечна	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Всёки MI	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
MI на целеви съд	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
MI на нецелеви съд	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Клинично обусловена TLR	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
Неклинично обусловена TVR†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Всяка реваскуларизация‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Събития в рамките на 12 месеца					
Всяка тромбоза на стент	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Всяка смърт	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Сърдечна	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Несърдечна	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Всёки MI	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
MI на целеви съд	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
MI на нецелеви съд	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
Клинично обусловена TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
Неклинично обусловена TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Всяка реваскуларизация‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Събития в рамките на 24 месеца					
Всяка тромбоза на стент	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Всяка смърт	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Сърдечна	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Несърдечна	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Всёки MI	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
MI на целеви съд	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
MI на нецелеви съд	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Клинично обусловена TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
Неклинично обусловена TVR†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Всяка реваскуларизация‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Стойностите са n (%)

* Брой на пациентите с налични данни/в знаменател за изчисление. Например в честотата на 12-тия месец в групата без покритие един пациент умря (сърдечна смърт) преди проследяването в 6-тия месец, следователно n = 27 освен за всяка/несърдечна смърт, което е n = 28. В честотата на 12-тия месец в групата с покритие един пациент без проследяване на 12-тия месец и друг пациент със сърдечна смърт, MI на нецелеви съд и всяка реваскуларизация; следователно n = 32 за тези параметри и n = 31 за останалите параметри.

†TVR включва TVR/не-TLR и TLR

‡Всяка реваскуларизация включваше пациенти с TLR, TVR и не-TVR

Таблица 6: Потвърдена смърт, всеки миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация и тромбоза на стента до 24 месеца, PP популация

Събитие в клинична крайна точка	Балон без покритие, N = 28	(n)*	Балон с покритие от паклитаксел, N = 30	(n)*	p-стойност
Събития в рамките на 6 месеца					
Всяка тромбоза на стент	0	28	0	30	-
Всяка смърт	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Сърдечна	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Несърдечна	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Всёки MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
MI на целеви съд	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
MI на нецелеви съд	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Клинично обусловена TLR	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
Неклинично обусловена TVR†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Всяка реваскуларизация‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Събития в рамките на 12 месеца					
Всяка тромбоза на стент	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Всяка смърт	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Сърдечна	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Несърдечна	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Всёки MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
MI на целеви съд	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
MI на нецелеви съд	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
Клинично обусловена TLR	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
Неклинично обусловена TVR†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Всяка реваскуларизация‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Събития в рамките на 24 месеца					
Всяка тромбоза на стент	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Всяка смърт	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Сърдечна	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Несърдечна	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Всёки MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
MI на целеви съд	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
MI на нецелеви съд	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Клинично обусловена TLR	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
Неклинично обусловена TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Всяка реваскуларизация‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Стойностите са n (%)

* Брой на пациентите с налични данни/в знаменател за изчисление. Например в честотата на 12-тия месец в групата без покритие един пациент умря (сърдечна смърт) преди проследяването на 6-тия месец, следователно n = 27 освен за всяка/несърдечна смърт, което е n = 28. В честотата на 12-тия месец в групата с покритие един пациент без проследяване на 12-тия месец и друг пациент със сърдечна смърт, MI на нецелеви

съд и всяка реваскуларизация; следователно $n = 29$ за тези параметри и $n = 28$ за останалите параметри.

†TVR включва TVR/не-TLR и TLR

‡Всяка реваскуларизация включваше пациенти с TLR, TVR и не-TVR
МАТЕРИАЛИ, НЕОБХОДИМИ ЗА УПОТРЕБА С КАТЕТЪРА ANGIOSCULPT®X

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ - Използвайте само артикули за еднократна употреба. Не стерилизирайте или използвайте повторно.

- Феморален, брахиален или радиален насочващ катетър ($\geq 6F$)
- Хемостатична клапа
- Контрастно вещество, разрежено в съотношение 1:1 с нормален физиологичен разтвор
- Стерилен хепаринизиран нормален физиологичен разтвор
- 10 cc и 20 cc спринцовки за промиване и подготовка на балона
- Устройство за раздуване (индефлатор)
- 0,014" коронарен водач
- Интродюсер за водач
- Уред за момент на въртене на водач
- Рентгеноконтрастно вещество
- Колектор (за слеждане на налягането и инжектирането на контраст), удължителна тръбичка за налягане

IX. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Подготовка и използване на катетъра AngioSculpt®X

Преди употреба на катетъра AngioSculpt®X го проверете внимателно за повреда и за потвърждаване на цялостта на катетъра. Да не се използва, ако катетърът има извивки, чупки, липсващи компоненти или друга повреда. Да не се използва, ако външната опаковка е отворена или повредена.

1. Подгответе медикаментозно пациента с подходяща двойна антиотромбоцитна, антикоагулантна и коронарна вазодилаторна терапия, съответстваща на протокола на здравното заведение за перкутанти коронарни интервенции.
2. Извършете коронарна ангиограма в изгледа, който най-добре демонстрира целевата лезия, преди да разгърнете устройството.
3. Позиционирайте 0,014" коронарен водач по ваш избор отвъд целевата лезия.
4. Дилатирайте предварително лезията със стандартен балон за PTCA без покритие с размер, по-малък от референтния съд.
5. Ако за извършване на лечението са необходими няколко катетъра AngioSculpt®X, следващите използвани катетри AngioSculpt®X трябва да бъдат с минимален размер и да са поставени така, че балоните да се припокриват според необходимостта за обхващане на лезията и границите на предварително дилатирания сегмент. Катетърът AngioSculpt®X трябва да се простира на приблизително 2 mm проксимално и дистално от предварително дилатирания сегмент. Бъдете внимателни да не разширите ненужно целия дилатиран сегмент. На фигура 2 е показан пример.



Фигура 2. Балоните са с размери, предназначени за минимално припокриване за правилно лекуване на лезията

6. Използвайки стерилна техника, извадете катетър AngioSculpt®X с подходящ размер ($\leq 1,0$ x диаметър на референтния съд (RVD)) от стерилната опаковка и го поставете в стерилното поле.

Внимание: С балона AngioSculpt®X трябва да се бори със сухи стерилни ръкавици преди употреба, винаги когато е възможно. Бъдете внимателни, за да намалите ненужния контакт с частта с покритие на катетъра AngioSculpt®X по време на подготовка и въвеждане.

7. Отстранете стилета от лумена на водача и защитната тръба от балона.
8. Огледайте катетъра, за да се уверите, че всички компоненти са непопукнати.
9. Промийте лумена на водача с физиологичен разтвор, като внимавате да поддържате балона сух.
- Внимание: Не потапяйте катетъра AngioSculpt®X във ваничка с физиологичен разтвор. Подменете всяко изделие, ако неговият балон е влязъл в контакт с флуиди преди употреба.**
10. Прикрепете 20 cc спринцовка, напълнена с 2-3 cc рентгеноконтрастно вещество, към порта за раздуване на катетърния балон.
11. Аспирирайте/отстранете въздуха от лумена на катетърния балон с помощта на 20 cc спринцовка, напълнена с 2-3 cc рентгеноконтрастно вещество, и оставете във вакуум за 30 секунди.
12. Внимателно освободете вакуума от 20 cc спринцовката и я отстранете от порта за раздуване на балона.
13. Прикрепете устройство за раздуване (индефлатор), напълнено с 50:50 смес от рентгеноконтрастно вещество и нормален физиологичен разтвор, към порта за раздуване на балона, като създадете менискус. Избягвайте навлизането на въздушни мехури в лумена на катетърния балон.
14. Аспирирайте с помощта на устройството за раздуване, като заключите вакуума.

ЗАБЕЛЕЖКА: Балонът трябва да се обезвъздуши напълно и да се напълни с контрастно вещество преди въвеждане в тялото (повторете стъпки 11-14, ако е необходимо).

Внимание: За да осигурите доставката на терапевтичния медикамент, никога не раздувайте катетъра AngioSculpt®X преди достигане на целевата лезия.

15. Привдигнете катетъра AngioSculpt®X по коронарния водач до целевата лезия.

ЗАБЕЛЕЖКА: При обратно зареждане на катетъра във водача, той трябва да се поддържа, като не се допуска контакт на водача с балона. Не привдигвайте напред и не прибирайте катетъра AngioSculpt®X по отпуснатата част на водача. Не привдигвайте напред или прибирайте катетъра, освен ако балонът не е напълно изпуснат под вакуум. Ако срещнете съпротивление по време на манипулиране, определете причината за съпротивлението, преди да продължите.

Внимание: За да се осигури подходяща доставка на медикамента, катетърът AngioSculpt®X трябва да се привдигне до целевото място по ефикасен начин и незабавно да се раздуе. Поддържайте раздуването на балона за минимум 30 секунди.

16. Позиционирайте балона спрямо лезията, като осигурите покриване на поне 2 mm проксимално и дистално отвъд границите на предварително дилатирания сегмент с лезия, и раздуйте балона до подходящото налягане (вижте таблицата за съвместимост, включена в опаковката на продукта).
17. Раздуйте балона AngioSculpt®X според следния препоръчан протокол:
 - 2 атмосфери
 - Увеличете налягането на раздуване с 2 атмосфери на всеки 10-15 секунди, докато се постигне пълно раздуване на устройството
 - Според преценката на лекаря може да се раздуе до максимално налягане, което е $< RBP$ (като се вземе под внимание прецененият раздут диаметър на устройството при дадено налягане)
18. Извършете коронарна ангиография (в същия(те) изглед(и) като в стъпка 2) на целевата лезия след завършване на лечението с устройството.
19. За да извадите катетъра AngioSculpt®X, приложете отрицателно налягане към уреда за раздуване и потвърдете, че балонът е напълно изпуснат. Катетърът трябва да се побере само чрез захващане на оста тип Hypotube.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не завъртайте оста на катетъра на повече от 180 градуса, когато върхът е ограничен. Не завъртайте

накрайника от тип луер на повече от пет (5) оборота при употребяване. Манипулирането на катетъра, в това число придвижването напред и прибирането, трябва да се извършва чрез захващане на оста на катетъра.

20. Огледайте всички компоненти, за да сте сигурни, че катетърът е непопътнат. Следвайте процедурите на здравното заведение за изхвърляне на биологично опасни вещества. Ако възникне неизправност на устройството или бъдат забелязани дефекти при оглед, промийте лумена на водата и почистете външната повърхност на катетъра с физиологичен разтвор, съхранете катетъра в запечатана торба за биологично опасни вещества и се свържете със Spectranetics или упълномощения представител в ЕС за допълнителни инструкции.

ЗАБЕЛЕЖКА: Когато е възможно, катетърът AngioSculpt®X трябва да е окончателното лечение на съда.

21. Извадете коронарния водач и извършете коронарна ангиография (в същия(те) изглед(и) като в стъпка 2) на целевата лезия след заваряване на всички интервенции.
22. Отстранете всички катетри и третирайте мястото на артериален достъп според протокола на здравното заведение.

X. ОГРАНИЧЕНА ГАРАНЦИЯ НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Производителът гарантира, че набраздяващият балонен катетър за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X не проявява дефекти в материалите и изработката, когато се използва до посочения „Срок на годност“ и когато опаковката не е отворена или повредена непосредствено преди употреба. Отговорността на производителя по настоящата гаранция се ограничава до подмяна или възстановяване на сумата за закупуване на всеки дефектен катетър за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X. Производителът не носи отговорност за каквито и да било случайни, специални или произтичащи щети, възникващи в резултат на употребата на катетъра за PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X. Повреда на PTCA с медикаментозно покритие AngioSculpt®X, причинена от неправилна употреба, модифициране, неправилно съхранение или използване или каквито и да било неспазване на тези Инструкции за употреба ще направи невалидна тази ограничена гаранция. **ТАЗИ ОГРАНИЧЕНА ГАРАНЦИЯ ИЗРИЧНО ОТМЕНЯ ВСИЧКИ ДРУГИ ГАРАНЦИИ, ИЗРИЧНИ ИЛИ ПОДРАЗБИРАЩИ СЕ, ВКЛЮЧИТЕЛНО ПОДРАЗБИРАЩАТА СЕ ГАРАНЦИЯ ЗА ПОДДАВЕМОСТ ИЛИ ГОДНОСТ ЗА ОПРЕДЕЛЕНА ЦЕЛ.** Никое физическо или юридическо лице, включително всякакви упълномощени представители или дилъри на Производител, няма право да увеличава или разширява тази гаранция и никой умишлен опит да се направи това няма да се прилага срещу Производител.

Балонният катетер для скрининга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA)

Система доставки для быстрой замены (RX)

Russian / Русский язык

инструкции по применению

ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ВСЕ ИНСТРУКЦИИ ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗДЕЛИЯ. НЕСОБЛЮЖДЕНИЕ КАКИХ-ЛИБО МЕР ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЙ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ОСЛОЖНЕНИЯМ.

ПРИМЕЧАНИЕ. Эти инструкции применимы к баллонам любого диаметра и длины.

СТЕРИЛЬНО: стерилизовано газом этиленоксидом. **Апирогенно.** Не используйте, если упаковка вскрыта либо повреждена.

СОДЕРЖАНИЕ: один (1) баллонный катетер для скрининга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для PTCA.

ХРАНЕНИЕ: хранить в темном сухом и прохладном месте.

I. ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

1. Описание катетера для PTCA

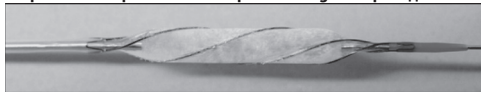
Баллонный катетер для скрининга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для PTCA является стандартным катетером для PTCA с баллоном для скрининга возле дистального наконечника. Дистальный наконечник катетера оснащен стандартным баллоном из смеси

нейлонового волокна и нитинолового скринингового элемента с тремя спиральными раздвижными каркасами, окружающими баллон. Раздвижные каркасы формируют фокальные зоны приложения дилатационного усилия, что минимизирует проскальзывание баллона и облегчает расширение просвета стенозированных артерий. Баллон для скрининга покрыт специальным составом, в который входит антипролиферативный препарат паклитаксел. Баллон для скрининга с лекарственным покрытием разработан для расширения до заданного диаметра и длины под определенным давлением. Стандартные рентгеноконтрастные маркеры помогают позиционировать баллон на стенозированном участке.

На рисунке 1 показана дистальная часть катетера с баллоном для скрининга. Проксимальный конец баллона подсоединен к каналу надувания баллона.

Изделие предлагается на платформе доставки для быстрой замены (RX) и доступно с баллонами диаметров 2,0 – 3,5 мм с шагом 0,5 мм при длине скрининговых баллонов 10, 15 и 20 мм. Длина катетера составляет примерно 137 см; он совместим с 0,014-дюймовыми проволочными направляющими и направляющими катетерами размера 6F. Катетер поставляется в стерильном виде и предназначен для однократного применения.

Рисунок 1. Дистальная часть баллонного катетера для скрининга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для PTCA



2. Описание лекарственного покрытия

Лекарственное покрытие – это состав, не содержащий полимеров и включающий паклитаксел в качестве активного фармакологического ингредиента, а также вспомогательное вещество – нордигидрогваяретовую кислоту (NDGA). Этим составом покрыта вся рабочая поверхность баллона, часть фитингов баллона и скрининговый элемент катетера AngioSculpt®X со средней концентрацией 3 мкг/мм². Основные функциональные характеристики состава позволяют высвобождать паклитаксел в ткани стенки сосуда при надувании.

II. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Баллонный катетер для скрининга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для PTCA предназначен для лечения гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, в том числе рестеноза внутри стента, в целях улучшения перфузии миокарда.

III. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Катетер AngioSculpt®X запрещается применять в следующих случаях:

- Поражения коронарной артерии, которые не подходят для лечения путем чрескожной реваскуляризации.
- Спазм коронарной артерии в отсутствие значимого стеноза.
- Пациенты с известной гиперчувствительностью к паклитакселу или родственным паклитакселу соединениям.
- Пациенты, которые не могут получать рекомендованную антитромбоцитарную и/или антикоагулянтную терапию.
- Женщины, которые кормят грудью, беременны или планируют забеременеть, либо мужчины, планирующие завести детей.

IV. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Для снижения вероятности повреждения сосуда диаметра надувания баллона должен примерно соответствовать диаметру сосуда непосредственно проксимально и дистально от стенозированного участка.
- PTCA у пациентов, не являющихся приемлемыми кандидатами для операции аортокоронарного шунтирования, требует тщательного рассматривания, включая возможную гемодинамическую поддержку во время PTCA, поскольку лечение такой группы пациентов влечет за собой особый риск.
- При введении катетера в сосудистую систему манипуляции с ним следует производить под рентгеноскопическим наблюдением высокого качества. Запрещается продвигать или отводить катетер, пока баллон не будет полностью судт под воздействием вакуума. Если во время манипуляции ощущается сопротивление, определите причину сопротивления, прежде чем продолжить.

- При надувании баллона не следует превышать расчетное давление разрыва (РДР). РДР основывается на результатах тестирования in-vitro. Минимум 99,9% баллонов (с 95% уверенностью) не разорвутся при достижении РДР или меньшего значения. Во избежание слишком высокого давления рекомендуется использовать устройство контроля давления.
- Процедуру РТСА следует выполнять только в больницах, где в случае возможного сердечно-сосудистого поражения или опасного для жизни осложнения может быть быстро проведено аортокоронарное шунтирование.
- Для надувания баллона используйте только рекомендованное вещество. Запрещается надувать баллон с помощью воздуха или другого газообразного вещества.
- Соблюдайте осторожность при использовании катетера AngioSculpt®X в недавно установленном стенте. Катетер AngioSculpt®X не проходил тестирование в клинических исследованиях относительно подстигания стентов или поражений дистально к недавно установленным стентам.
- Используйте устройство до истечения срока годности, указанного на упаковке.

V. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Не погружайте катетер AngioSculpt®X в ванночку с физраствором. Контакт с жидкостями до введения может негативно повлиять на доставку лекарственного средства. Если баллон контактировал с жидкостью до использования, для обеспечения доставки лекарственного средства замените устройство.
- До использования, если возможно, манипуляции с катетером AngioSculpt®X следует осуществлять в сухих стерильных перчатках. Следует соблюдать осторожность, чтобы при подготовке и введении минимизировать контакт с баллонной частью катетера AngioSculpt®X, имеющей покрытие.
- Для обеспечения доставки лекарственного средства соблюдайте следующие требования:
 - Запрещается надувать катетер AngioSculpt®X до достижения пораженной области сосуда.
 - Катетер AngioSculpt®X следует продвигать к целевому участку достаточно эффективно (т.е. за ≤ 3 минуты) и немедленно надуть.
- Поддерживайте баллон надутым в течение минимум 30 секунд.
- Следует выполнить преддилатацию поражения стандартным баллоном для РТСА без покрытия.
- Продвижение и отведение катетера AngioSculpt®X следует выполнять только с отрицательным давлением. По возможности катетер AngioSculpt®X должен быть завершающим этапом терапии сосуда.
- Катетер AngioSculpt®X предназначен для лечения одного поражения у одного пациента; запрещается использовать катетер AngioSculpt®X повторно для дилатации дополнительных поражений.
- Перед ангиопластикой обследуйте катетер для проверки функциональности, целостности и соответствия его размеру и длины конкретному поражению, для которого он будет использоваться.
- Катетер AngioSculpt®X могут использовать только врачи, прошедшие обучение проведению чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.
- До, во время и после лечения с помощью катетера AngioSculpt®X следует применять надлежащую двойную антитромбоцитарную, антикоагулянтную и коронарную сосудорасширяющую терапию. Антитромбоцитарная терапия в течение менее 3 месяцев после лечения с помощью катетера AngioSculpt®X не исследовалась, и пациенты в первом исследовании на людях получали двойную антитромбоцитарную терапию, включающую аспирин плюс или клопидогрель, или тиклопидин в течение минимум 3 месяцев после лечения с помощью катетера AngioSculpt®X.
- Не поворачивайте стержень катетера более чем на 180 градусов при защемлении наконечника.
- Не поворачивайте втулку Люэра катетера более пяти (5) раз во время использования.

- Не следует продвигать или отводить катетер AngioSculpt®X по гибкой части направителя.
- Манипуляции с катетером, в том числе продвижение и отведение, следует производить только путем захвата стержня гипотрубки.
- Если во время манипуляций с катетером ощущается необычное сопротивление или если имеется подозрение, что проводник был согнут, осторожно извлеките всю систему катетера (катетер AngioSculpt®X и интервенционный направитель) одним блоком.
- Если рентгеноскопическое наблюдение показывает, что катетер AngioSculpt®X вышел за край направителя, отведите катетер и заново установите направитель, прежде чем продолжить.
- Не рекомендуется использовать катетер AngioSculpt®X в комбинации с другими баллонами с лекарственным покрытием или элизирующими препарат стентами для лечения одного и того же поражения в одной процедуре либо в течение 90 дней. Безопасность комбинаций различных продуктов с лекарственными препаратами не оценивалась.
- ЗАПРЕЩАЕТСЯ повторная стерилизация и повторное использование этого устройства, поскольку такие действия могут привести к нарушению его функций и повысить риск перекрестного заражения после ненадлежащей повторной обработки.
- Повторное использование этого одноразового устройства может повлечь за собой нанесение серьезного вреда здоровью пациента или его смерть, а также привести к аннулированию гарантийных обязательств.

VI. СВЕДЕНИЯ О ПРЕПАРАТЕ

Механизм действия

Покрытие баллонного катетера для скоринга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для РТСА содержит паклитаксел – антипролиферативное фармацевтическое средство, которое особым образом связывается с микроканальцами и стабилизирует их. Путем блокирования деполимеризации микроканальцев паклитаксел влияет на угнетение пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и фибробластов, а также секрецию внеклеточного матрикса. Комбинация таких воздействий ведет к ингибированию гиперплазии неинтимины и, таким образом, пролифератике рестеноза.

Фармакокинетика

Максимальный уровень паклитаксела в плазме, измеренный через 10 минут на свиной модели, составил 4,6 нг/мл, что существенно ниже, чем уровень миелосупрессии 185 нг/мл. Через 24 часа уровень паклитаксела в плазме упал до менее 0,4 нг/мл. Вспомогательная нордигидрогваяретовая кислота не определялась в плазме (предел количественного обнаружения: 2 нг/мл). Наблюдавшиеся пиковые уровни и суммарное воздействие на сыроворотку катетера AngioSculpt®X таким образом примерно в 50-200 раз ниже, чем отмеченная для фармпрепарата паклитаксела (3 ч. инфузия, вкладыш в упаковку Taxol®: $T_{1/2} = \text{от } 12,1 \text{ до } 20,2 \text{ часа}$, $C_{\text{max}} = \text{от } 2170 \text{ до } 3650 \text{ нг/мл}$, и $AUC = \text{от } 7952 \text{ до } 15007 \text{ нг}^{\circ}\text{ч/мл}$). Через 10 минут уровень паклитаксела в тканях целевой пораженной области сосуда достигает 7,1% от номинальной дозы препарата, или 142 нг/мг. С 1 по 28 дни уровень препарата в тканях стабилизируется на значении 1,1% от номинальной дозы препарата, или 15 нг/мг. Средняя концентрация паклитаксела в коронарных артериях была приблизительно 10 мкмоль, что соответствует диапазону концентрации паклитаксела (от 0,1 до 10 мкмоль/л), который, как известно, угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток артерий человека (Axel et al., 1997). Вспомогательная нордигидрогваяретовая кислота не определялась в стенках артерий.

Сведения о взаимодействии препаратов

Реферируемые исследования взаимодействия препаратов с оценкой катетера AngioSculpt®X не проводились. Таким образом, следует обратиться к инструкциям по применению для всех сопутствующих лекарственных методов терапии. При использовании катетера AngioSculpt®X у пациента, принимающего препарат с известным взаимодействием с паклитакселом либо при начале лекарственной терапии у пациента, который недавно проходил лечение с

помощью катетера AngioSculpt®X, следует учитывать возможность взаимодействия как местных, так и системных препаратов. Паклитаксел метабализируется изонзимами CYP2C8 и CYP3A4 цитохрома P450 и является субстратом Р-гликопротеина. Вещества, которые вступают в конфликт с этими изонзимами или ингибируют их, могут приводить к повышенным уровням паклитаксела. Следует соблюдать осторожность при введении паклитаксела с известными субстратами или ингибиторами изонзимов CYP2C8 и CYP3A4 цитохрома P450, в особенности в отсутствие надежных клинических данных, описывающих результаты взаимодействия препаратов.

Канцерогенность, генотоксичность и репродуктивная токсикология
Долговременные исследования на животных, в которых оценивался канцерогенный потенциал паклитаксела, не публиковались. Аналогично, отсутствуют достаточные и надлежащим образом контролируемые исследования воздействия паклитаксела на беременных женщин или мужчин, которые планируют стать отцом. Механизм действия паклитаксела включает препятствование пролиферации клеток путем стабилизации микроканалов, что может привести к потере хромосом при делении клеток. Хотя паклитаксел не продемонстрировал мутагенность в тесте Эймса или в анализах СНО/HGPRT и штаммов сальмонеллы, прямое воздействие продемонстрировало способность вызывать фрагментацию ДНК в микроядерных анализах на генотоксичность in vitro и in vivo. Также сообщалось, что паклитаксел способен вызывать хромосомные aberrации в первичных человеческих лимфоцитах. Лечащий врач должен взвесить потенциальные медицинские преимущества катетера AngioSculpt®X в сравнении с этими потенциальными генотоксичными и репродуктивными рисками.

VII. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможные неблагоприятные эффекты включают, помимо прочего, следующие явления:

• Смерть • Сердечный приступ (острый инфаркт миокарда) • Полная окклюзия леченной коронарной артерии • Расслоение, перфорация, разрыв или травма коронарной артерии • Тампонада полости перикарда • Отсутствие/медленный кровоток в леченом сосуде • Экстренное аортокоронарное шунтирование (CABG) • Экстренное чрескожное коронарное вмешательство • Острое нарушение мозгового кровообращения/инсульт • Псевдоаневризма • Рестеноз дилатированного сосуда • Нестабильная стенокардия • Тромбозомбия или оставшиеся в организме компоненты устройства	• Нерегулярный сердечный ритм (аритмии, в том числе опасные для жизни желудочковые аритмии) • Серьезное низкое (гипотензия)/высокое (гипертензия) кровяное давление • Спазм коронарной артерии • Кровотечение или кровоподтек • Необходимость переливания крови • Хирургическое восстановление места сосудистого доступа • Формирование пути кровотока между артерией и веной в паховой области (артериовенозная фистула) • Реакции на препарат, аллергические реакции на рентгеноконтрастный краситель (контрастное вещество) • Инфекция • Аллергическая реакция на лекарственное покрытие
---	---

Могут существовать другие потенциальные неблагоприятные явления, непредвиденные в настоящее время.

VIII. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
Многоцентровое клиническое первое исследование на людях
ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

PATENT-C было первым многоцентровым контролируемым рандомизированным односторонним слепым проспективным испытанием на людях, сравнивающим новейший баллон для скрининга с покрытием паклитакселом AngioSculpt с прочими идентичными коммерчески доступными баллонами AngioSculpt

без покрытия у пациентов со значимым ($\geq 70\%$) рестенозом коронарной артерии внутри металлического стента без покрытия. Исследование оценивало эффективность, безопасность и кратковременную переносимость баллонов AngioSculpt с покрытием паклитакселом при устранении рестеноза коронарной артерии внутри металлического стента без покрытия (МСБП). Всего был вовлечен 61 пациент в пяти клинических центрах: 4 центра в Германии и 1 центр в Бразилии. Тридцать три пациента были рандомизированы для получения баллона с покрытием паклитакселом, и 28 пациентов были рандомизированы в контрольную группу для получения баллона без покрытия. Протокол требовал проведения последующего наблюдения, включавшего количественную коронарную ангиографию (QCA) через 6 месяцев после индексного вмешательства и клинического последующего наблюдения через 30 дней и 6, 12 и 24 месяцев после индексного вмешательства. Работавшая с обезличенными данными независимая главная лаборатория выполнила анализ QCA всех пленок для интервенционной процедуры, всех 6-месячных ангиографий последующего наблюдения, последующего наблюдения реваскуляризации целевой пораженной области сосуда в течение максимум 6 месяцев, а также других внеплановых ангиографий или повторных вмешательств в течение максимум 6 месяцев. Кроме того, работавший с обезличенными данными независимый комитет по клиническим явлениям (CEC) рассмотрел все смерти, инфаркты миокарда, реваскуляризации целевой пораженной области сосуда и целевого сосуда, а также случаи неисправности устройства. Основная цель эффективности воздействия состояла в демонстрации снижения показателя позднего сокращения просвета (late lumen loss – LLL) в группе с баллонами с покрытием по сравнению с группой с баллонами без покрытия за 6 месяцев согласно анализу QCA. Вторичные конечные точки включали процедурный успех, основные неблагоприятные кардиологические явления (major adverse cardiac events – MACE) в течение 6 месяцев, а также индивидуальные клинические конечные точки – смерть, тромбоз стента, инфаркт миокарда и коронарную реваскуляризацию в течение 6 месяцев. Помимо этого, пациентов наблюдали на предмет таких же индивидуальных клинических конечных точек – смерти, тромбоза стента, инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации в течение 12 месяцев для оценки долговременной безопасности. Результаты анализировали на основании выборки всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (intent-to-treat (ITT) и совокупности пациентов без нарушений протокола (per-protocol – PP). Выборка ITT состояла из пациентов, сгруппированных в соответствии с назначенным при рандомизации лечением независимо от фактически полученного лечения. Выборка PP состояла из пациентов, сгруппированных в соответствии с фактически полученным лечением. Все 28 пациентов (и 30 поражений), рандомизированных в группу с баллонами без покрытия, получили успешное лечение с помощью устройства AngioSculpt и были пригодны для включения в анализ выборок ITT и PP. Поскольку 3 пациента в группе с баллонами с покрытием не получили лечение с помощью баллона с покрытием AngioSculpt, 3 из 33 пациентов и поражений в выборке с баллонами с покрытием ITT были исключены из выборки PP; таким образом, в выборке PP осталось 30 пациентов/поражений.

ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
Показатель позднего сокращения просвета в 6 месяцев
Испытание PATENT-C Trial достигло первичной конечной точки оценки исследования внутрисегментного показателя LLL (рассчитанного как разница между полученными путем ангиографии значениями минимального внутрисегментного диаметра просвета (minimum lumen diameter – MLD) после процедуры и во время последующего наблюдения через 6 месяцев), оцененного посредством анализа QCA. Показатель LLL в 6 месяцев для группы с баллонами без покрытия составил $0,48 \pm 0,51$ для анализа обеих выборок ITT и PP по сравнению со значениями $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) и $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) в группах с баллонами с покрытием выборок ITT и PP соответственно (таблица 1).

Таблица 1. LLL во время 6-месячного последующего наблюдения согласно анализу QCA (выборки ИТТ и РР)

	Поражения, Выборка доступные для анализа	Баллон без покрытия	Баллон с покрытием паклитаксолом	Значение р
Внутристентный LLL, мм	ИТТ покрытие/ 27 с	0,48±0,51*	0,17±0,40*	0,01
Внутристентный LLL, мм	РР покрытие/ 24 с	0,48±0,51*	0,12±0,26*	0,009

* Значения средние ± среднеквадр. отклонение

ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ И ТЕКУЩЕЕ ОТСЛЕЖИВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

Процедурный успех

В соответствии с протоколом, определяющим процедурный успех как < 50% диаметра стеноза (согласно анализу главной лаборатории) и отсутствие боковых явлений MACE, три пациента, у которых катетер AngioSculpt не смог перекрыть поражение/продвинуться к поражению, рассматривались как случаи неисправности устройства, но не несостоятельности процедуры. Далее, поскольку протокол указывал, что расчет частоты процедурного успеха производится путем деления количества пациентов, достигших процедурного успеха, на общее количество пациентов, получивших лечение с помощью устройства с лекарственным покрытием AngioSculpt, то 3 пациента, не получивших лечение с помощью устройства AngioSculpt, были исключены из расчета частоты процедурного успеха. Таким образом, показатель успеха составил 100% в группе с баллонами с покрытием и 92,6% в группе с баллонами без покрытия. Причина несостоятельности в группе с баллонами без покрытия включала одного пациента, у которого возникли боковые явления MACE, и другого пациента с > 50% финального остаточного диаметра стеноза сосуда согласно анализу QCA. Показатели частоты успеха приведены в таблице 2.

Таблица 2. Частота процедурного успеха

Частота процедурного успеха	Баллон без покрытия	Баллон с покрытием паклитаксолом	Значение р
-----------------------------	---------------------	----------------------------------	------------

Частота успеха, успех/общее количество пациентов, леченных с помощью устройства AngioSculpt (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2
---	-----------------	---------------	-----

Значения п (%), * Ангиограмма одного пациента в группе с баллонами без покрытия недоступна, поэтому нельзя быть уверенными в процедурном успехе; по этой причине N = 27 пациентов.

MACE в течение максимум 6 месяцев

Рассмотренные явления MACE были определены как сердечная смерть, инфаркт миокарда целевого сосуда или клинически обусловленная реваскуляризация целевого поражения (target lesion revascularization – TLR) на протяжении 6 месяцев. Показатели частоты MACE рассчитывались путем учета одного типа явления для пациента: если пациент достигал конечной точки, дальнейшие явления той же конечной точки для данного пациента не учитывались. За 6 месяцев после индексного вмешательства совокупная частота MACE составила 32,1% в группе с баллонами без покрытия и 6,1% в группе с баллонами с покрытием. Частота инфаркта миокарда целевого сосуда (target vessel MI (TV-MI)) составила 7,1% в группе с баллонами без покрытия и ноль в группе с баллонами с покрытием. Частота клинически обусловленной TLR составила 32,1% в группе с баллонами без покрытия по сравнению с 3% в группе с баллонами с покрытием. В группе с баллонами без покрытия никто не умер от кардиологических причин, а в группе с баллонами с покрытием 1 пациент (3%) скончался от сердечной смерти. Сердечная смерть пациентом с баллоном с покрытием была определена как связанная с инфарктом миокарда нецелевого сосуда в результате реваскуляризации нецелевого сосуда, проведенной за день до смерти. В таблицах 3 и 4 приведены сводные показатели частоты MACE на протяжении максимум 6 месяцев после процедуры в выборках ИТТ и РР.

Таблица 3. Вторичная конечная точка MACE в 6 месяцев последующего наблюдения, выборка ИТТ

Наступление вторичной конечной точки	Баллон без покрытия, N = 28 пациентов	Баллон с покрытием паклитаксолом, N = 33 пациента	Значение р
Любое явление MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Сердечная смерть	0	1 (3,0%)	1,0
ИМ целевого сосуда	2* (7,1%)	0	0,21
Клинически обусловленная TLR	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Значения п (%), * у одного пациента в группе с баллонами без покрытия имели место два случая TV-MI и один случай TLR, но его учитывали как такого, что достиг конечных точек однократно согласно условиям.

Таблица 4. Вторичная конечная точка оценки MACE в 6 месяцев последующего наблюдения, выборка РР

Наступление вторичной конечной точки	Баллон без покрытия, N = 28 пациентов	Баллон с покрытием паклитаксолом, N = 30 пациента	Значение р
Любое явление MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Сердечная смерть	0	1 (3,3%)	1,0
ИМ целевого сосуда	2* (7,1%)	0	0,23
Клинически обусловленная TLR	9* (32,1%)	0	0,0006

Значения п (%), * у одного пациента в группе с баллонами без покрытия имели место два случая TV-MI и один случай TLR, но его учитывали как такого, что достиг конечных точек однократно согласно условиям.

Индивидуальные клинические конечные точки за максимум 6 месяцев

Всех пациентов наблюдали на предмет индивидуальных клинических конечных точек тромбоза стента (наступления явления и временных рамок), смерти (сердечной/не сердечной), ИМ (целевого сосуда или любого инфаркта) и повторной реваскуляризации (клинически обусловленной TLR, клинически обусловленной TVR, любой реваскуляризации) на протяжении 6 месяцев. Частота наступления индивидуальных клинических конечных точек рассчитывалась путем учета одного типа явления для пациента однократно. Случаи тромбоза стента в каждой из групп отсутствовали. Помимо сердечной смерти, указанной в предыдущем разделе (MACE на протяжении 6 месяцев), у одного пациента в группе с баллонами без покрытия случилась несердечная смерть (анализ выборки ИТТ и РР). Частота ИМ была сходной в обеих группах. Частота клинически обусловленной TVR составила 35,7% в группе с баллонами без покрытия, в том числе 9 пациентов (32,1%), также достигших конечной точки клинически обусловленной TLR (ИТТ и РР). В группе с баллонами без покрытия у одного пациента случилась клинически обусловленная TLR (и, таким образом, также TVR) в анализе выборки ИТТ. Поскольку этот пациент не был включен в выборку РР из-за того, что не получил AngioSculpt с лекарственным покрытием, никто из пациентов в группе с баллонами с покрытием из выборки РР не испытывал клинически обусловленной TVR или TLR. Частота достижения клинических конечных точек на протяжении 6 месяцев показана в таблицах 5 и 6, обобщающих явления за максимум 12 месяцев.

Все смерти, инфаркты миокарда, коронарные реваскуляризации и тромбозы стентов за максимум 24 месяца

Несмотря на то, что эта задача не является частью формального анализа вторичных конечных точек, за всеми пациентами осуществляли последующее наблюдение на предмет смерти, ИМ, коронарной реваскуляризации и тромбоза стентов на протяжении 24 месяцев в рамках текущего отслеживания безопасности. Между 6 и 12 месяцами последующего наблюдения один пациент в группе с баллонами с покрытием умер вследствие TV-MI и, возможно, очень позднего тромбоза стента (ST). Сердечная смерть этого пациента была классифицирована как несвязанная с исследуемым устройством или процедурой по оценке исследователя, что было подтверждено СЕС. СЕС провел дополнительное определение возможного очень позднего ST и TV-MI в качестве консервативной меры, основываясь на

отсутствии достаточной исходной документации для исключения данных явлений. Поскольку возможный тромбоз стента произошел > 1 год после индексного вмешательства (через 1 год и 3 дня), он был классифицирован как очень поздний согласно консенсусному документу ARC; однако поскольку он попал в окно последующего наблюдения 1 года (12±2 месяца), его включили в расчет частоты явлений за 12 месяцев. В таблицах 5 (ITT) и 6 (PP) приведены обобщенные показатели явлений за 24 месяца последующего наблюдения.

Таблица 5. Рассмотренные смерти, инфаркты миокарда, коронарные реваскуляризации и тромбозы стентов за максимум 24 месяца, выборка ITT

Максимум 24 месяца, выдержка 11					
Явление клинической конечной точки	Баллон без покрытия, N = 28 пациентов		Баллон с покрытием паклитаксолом, (n)* N = 33 пациента		Значение р
Явления на протяжении 6 месяцев					
Любой тромбоз стента	0	28	0	33	-
Любая смерть	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Сердечная	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Несердечная	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Любой ИМ	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
ИМ целевого сосуда	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
ИМ нецелевого сосуда	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Клинически обусловленная TLR	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
Клинически обусловленная TVR†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Любая реваскуляризация‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Явления на протяжении 12 месяцев					
Любой тромбоз стента	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Любая смерть	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Сердечная	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Несердечная	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Любой ИМ	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
ИМ целевого сосуда	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
ИМ нецелевого сосуда	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
Клинически обусловленная TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
Клинически обусловленная TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Любая реваскуляризация‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Явления на протяжении 24 месяцев					
Любой тромбоз стента	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Любая смерть	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Сердечная	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Несердечная	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Любой ИМ	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
ИМ целевого сосуда	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
ИМ нецелевого сосуда	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Клинически обусловленная TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
Клинически обусловленная TVR†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Любая реваскуляризация‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Значения составляют n(%)

* Количество пациентов с доступными данными/в знаменателе для расчета. Например, показатели частоты за 12 месяцев в группе с баллонами без покрытия: один пациент умер (сердце) до 6-месячного последующего наблюдения, поэтому n = 27 за исключением любой/несердечной смерти, когда n = 28. Для показателей частоты за 12 месяцев в группе с баллонами с покрытием имеется один пациент без 12-месячного последующего наблюдения и другой с сердечной смертью, не-TV-MI и любой реваскуляризацией; таким образом, n = 32 для данных параметров и n = 31 для остальных параметров.

†TVR включает TVR/не-TLR и TLR

‡Любая реваскуляризация включает пациентов с TLR, TVR и не-TV

Таблица 6. Рассмотренные смерти, инфаркты миокарда, коронарные реваскуляризации и тромбозы стентов за максимум 24 месяца, выборка PP

Явление клинической конечной точки	Баллон без покрытия, N = 28 пациентов		Баллон с покрытием паклитаксолом, (n)* N = 30 пациента		Значение р
Явления на протяжении 6 месяцев					
Любой тромбоз стента	0	28	0	30	-
Любая смерть	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Сердечная	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Несердечная	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Любой ИМ	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
ИМ целевого сосуда	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
ИМ нецелевого сосуда	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Клинически обусловленная TLR	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
Клинически обусловленная TVR†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Любая реваскуляризация‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Явления на протяжении 12 месяцев					
Любой тромбоз стента	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Любая смерть	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Сердечная	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Несердечная	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Любой ИМ	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
ИМ целевого сосуда	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
ИМ нецелевого сосуда	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
Клинически обусловленная TLR	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
Клинически обусловленная TVR†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Любая реваскуляризация‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Явления на протяжении 24 месяцев					
Любой тромбоз стента	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Любая смерть	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Сердечная	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Несердечная	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Любой ИМ	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
ИМ целевого сосуда	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
ИМ нецелевого сосуда	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Клинически обусловленная TLR	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
Клинически обусловленная TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Любая реваскуляризация‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Значения составляют n(%)

* Количество пациентов с доступными данными/в знаменателе для расчета. Например, показатели частоты за 12 месяцев в группе с баллонами без покрытия: один пациент умер (сердце) до 6-месячного последующего наблюдения, поэтому n = 27 за исключением любой/несердечной смерти, когда n = 28. Для показателей частоты за 12 месяцев в группе с баллонами с покрытием имеется один пациент без 12-месячного последующего наблюдения и другой с сердечной смертью, не-TV-MI и любой реваскуляризацией; таким образом, n = 29 для данных параметров и n = 28 для остальных параметров.

†TVR включает TVR/не-TLR и TLR

‡Любая реваскуляризация включает пациентов с TLR, TVR и не-TV

МАТЕРИАЛЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ С КАТЕТЕРОМ ANGIOSCULPT®X

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ – используйте только одноразовые компоненты. Повторная стерилизация или повторное использование запрещены.

- Направляющий катетер для бедренной, плечевой или лучевой артерии (i BF)
- Гемостатический клапан
- Контрастное средство, разведенное изотоническим физиологическим раствором в соотношении 1:1

- Стерильный гепаринизированный физиологический раствор
- Шприцы объемом 10 куб.см и 20 куб.см для промывания и подготовки баллона
- Устройство для надувания (индефлятор)
- 0,014" коронарный направитель
- Интродьюсер направителя
- Устройство для вращения направителя
- Радиографическое контрастное средство
- Манифольд (для контроля давления и инъекций контрастного средства), расширительные трубки

IX. УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Подготовка и использование катетера AngioSculpt®X

Перед использованием катетера AngioSculpt®X тщательно осмотрите его на предмет повреждений и целостности. Не используйте катетер при наличии сгибов, перекутов, повреждений или в случае отсутствия компонентов. Не используйте, если внутренняя упаковка вскрыта либо повреждена.

1. Проведите премедикацию пациента с помощью надлежащей двойной антитромбоцитарной, антикоагулянтной и коронарной сосудорасширяющей терапии в соответствии с протоколом учреждения для чрескожных коронарных вмешательств.
2. Перед установкой устройства выполните ангиограмму коронарных сосудов из положения, наилучшим образом демонстрирующего целевую пораженную область сосуда.
3. Разместите коронарный направитель 0,014" по выбору за целевой пораженной областью сосуда.
4. Выполните преддилатацию поражения стандартным баллоном для РТСА без покрытия размером меньше референтного сосуда.
5. Если для завершения лечения потребуется несколько катетеров AngioSculpt®X, последовательно используемые катетеры AngioSculpt®X должны быть минимального размера и располагаться так, чтобы баллоны перекрывали друг друга в соответствии с необходимостью для закрытия поражения и краев сегмента, подвергнутого преддилатации. Катетер AngioSculpt®X должен выступать примерно на 2 мм проксимально и дистально за сегмент, подвергшийся преддилатации. Следует соблюдать осторожность, чтобы не расширить подвергшийся дилатации сегмент чрезмерно. Пример показан на рисунке 2.



Рисунок 2. Баллоны располагают так, чтобы они перекрывали друг друга, насколько потребуется, для надлежащего лечения поражения

6. Соблюдая требования стерильности, извлеките катетер AngioSculpt®X надлежащего размера ($\leq 1,0$ x диаметр референтного сосуда (reference vessel diameter – RVD)) из стерильной упаковки и поместите в стерильное поле.

Внимание! До использования, если возможно, манипуляции с баллоном AngioSculpt®X следует осуществлять в сухих стерильных перчатках. Следует соблюдать осторожность, чтобы при подготовке и введении минимизировать контакт с баллонной частью катетера AngioSculpt®X, имеющей покрытие.

7. Извлеките зонд из просвета направителя и снимите защитную трубку с баллона.
8. Осмотрите катетер, чтобы убедиться в том, что все компоненты невредимы.
9. Промойте просвет проводника физраствором; соблюдайте осторожность, чтобы не намочить баллон.

Внимание! Не погружайте катетер AngioSculpt®X в ванночку с физраствором. В случае контакта баллона с жидкостью до использования следует заменить устройство.

10. Подсоедините шприц объемом 20 куб. см, наполненный 2-3 куб. см радиографического контрастного средства, к порту для надувания баллона катетера.
11. Аспирируйте/удалите воздух из просвета баллона катетера с помощью шприца объемом 20 куб. см, наполненного 2-3 куб. см радиографического контрастного средства, и поддерживайте вакуум в течение 30 секунд.
12. Осторожно сбросьте вакуум в шприце объемом 20 куб. см, затем отсоедините шприц от порта для надувания баллона катетера.
13. Подсоедините устройство для надувания (индефлятор), заполненное смесью радиографического контрастного средства и физраствора в соотношении 50:50, к порту для надувания баллона катетера путем создания мениска. Не допустите попадания пузырьков воздуха в просвет баллона катетера.
14. Выполните аспирирование с помощью устройства для надувания, зафиксировав вакуум.

ПРИМЕЧАНИЕ. Прежде чем вводить устройство в тело, следует удалить весь воздух из баллона, заменив его контрастным средством (при необходимости повторите шаги 11-14).

Внимание! Для обеспечения доставки лекарственного препарата запрещается надувать катетер AngioSculpt®X до достижения целевой пораженной области сосуда.

15. Продвигайте катетер AngioSculpt®X по коронарному направителю до пораженной области сосуда.

ПРИМЕЧАНИЕ. При отведении катетера на направитель следует обязательно обеспечить поддержку катетера, убедившись, что направитель не контактирует с баллоном. Не следует продвигать или отводить катетер AngioSculpt®X по гибкой части направителя. Запрещается продвигать или отводить катетер, пока баллон не будет полностью сдвинут под воздействием вакуума. Если во время манипуляции ощущается сопротивление, определите причину сопротивления, прежде чем продолжить. **Внимание! Для обеспечения надлежащей доставки лекарственного препарата катетер AngioSculpt®X следует продвигать к целевой области с достаточной эффективностью и немедленно надувать. Поддерживайте баллон надутым в течение минимум 30 секунд.**

16. Позиционируйте баллон относительно поражения, перекрыв участок минимум на 2 мм проксимально и дистально от границ подвергнутого дилатации сегмента поражения, и надувайте баллон до надлежащего давления (сверьтесь с таблицей соответствия, которая приведена на упаковке изделия).
17. Надувайте баллон AngioSculpt®X в соответствии с рекомендованным протоколом:
 - 2 атмосферы
 - Увеличивайте давление надувания на 2 атмосферы каждые 10-15 секунд, пока устройство не будет надуто полностью
 - По решению врача можно надувать его до максимального давления, составляющего < RBP (не забывая об ожидаемом внутреннем давлении надутого устройства при данном давлении)
18. Выполните коронарную ангиограмму (в том же ракурсе(-ах), как на этапе 2) пораженной области сосуда после завершения лечения с применением устройства.
19. Для извлечения катетера AngioSculpt®X создайте отрицательное давление в устройстве для надувания и убедитесь, что баллон полностью сдулся. Извлечение катетера можно производить только путем захвата стержня гипотрубки.

ПРИМЕЧАНИЕ. Не поворачивайте стержень катетера более чем на 180 градусов при защемлении наконечника. Не поворачивайте втулку Люэра катетера более пяти (5) раз во время использования. Манипуляции с катетером, в том числе продвижение и отведение, следует производить только путем захвата стержня катетера.

20. Осмотрите все компоненты, чтобы убедиться в том, что катетер невредим. Придерживайтесь процедур учреждения относительно утилизации биологически опасных материалов. В случае неисправности или каких-либо дефектов, отмеченных при осмотре, промойте просвет проводника и очистите внешнюю поверхность катетера физраствором, сохраните катетер в герметичном пакете для биологически опасных материалов и обратитесь в компанию Spectranetics или к Уполномоченному представителю в Европейском союзе для получения дальнейших указаний.

ПРИМЕЧАНИЕ. По возможности катетер AngioSculpt®X должен быть завершающим этапом терапии сосуда.

21. Извлеките коронарный направлятел и выполните коронарную ангиограмму (в том же ракурсе (-ax), как на этапе 2) пораженной области сосуда после завершения всех вмешательств.
22. Извлеките все катетеры и обработайте место доступа в артерию в соответствии с протоколами учреждения.

X. ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Производитель гарантирует, что баллонный катетер для скрининга с лекарственным покрытием AngioSculpt®X для PTCA не имеет дефектов материала и изготовления при условии его применения до указанного срока «Использовать до» и при условии, что упаковка не открыта и не повреждена непосредственно перед применением. Ответственность производителя по настоящей гарантии ограничивается заменой изделия или компенсацией цены покупки какого-либо дефектного катетера с лекарственным покрытием для PTCA AngioSculpt®X. Производитель не несет ответственности за какой-либо случайный, фактический или косвенный ущерб, причиненный использованием катетера с лекарственным покрытием для PTCA AngioSculpt®X. В случае повреждения катетера с лекарственным покрытием для PTCA AngioSculpt®X, вызванного ненадлежащим использованием, изменением, неправильным хранением или обращением, либо вследствие любого иного несоблюдения этой Инструкции по применению настоящая ограниченная гарантия утрачивает силу. **НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ БЕЗОГОВОРЧНО ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ВСЕ ОСТАЛЬНЫЕ ГАРАНТИИ, ПРЯМЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ТОВАРНОЙ ПРИГОДНОСТИ ИЛИ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕННОЙ ЦЕЛИ.** Какие-либо физические или юридические лица, в том числе уполномоченные представители или дилеры Производителя, не имеют права продлевать срок действия или расширять условия этой ограниченной гарантии, и любая попытка вышеуказанных действий не будет иметь юридической силы в отношении Производителя.

AngioSculpt®X İlaç Kaplı Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTCA) Skorlayıcı Balon Kateter Hızlı Değişim (RX) Uygulama Sistemi

Turkish / Türkçe

KULLANIM TALİMATLARI

KULLANIMADAN ÖNCE TÜM TALİMATLARI DİKKATLİCE OKUYUN. UYARILARIN VE TEDBİRLERİN TAMAMININ YERİNE GETİRİLMEMESİ DURUMUNDA KOMPLİKASYONLAR ORTAYA ÇIKABİLİR.

NOT: Bu talimatlar tüm balon çap ve uzunluklarına uygulanır.

STERİL: Etilen oksit gazla steril edilmiştir. **Apirojenik değildir.**

Ambalaj açılmış veya hasarlıysa kullanmayın.

İÇİNDEKİLER: Bir (1) adet AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA Skorlayıcı Balon Kateter.

DEPOLANMASI: Kuru, karanlık ve serin bir yerde saklayın.

I. CİHAZIN TANIMI

1. PTCA Kateterin Tanımı

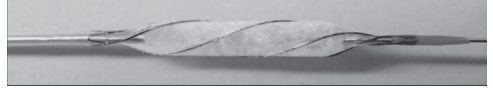
AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA Skorlayıcı Balon Kateter bir standart PTCA kateter olup distal ucuna yakın bir çizici balona sahiptir. Kateterin distal ucunda nasyon karışımı konvansiyonel balon ile balonun etrafını çevreleyen üç adet spiral desteğe sahip bir nitinol skorfama unsuru bulunur. Bu destekler dilate gücün fokal konsantrasyonlarını yaratarak balonun kaymasını en az indirgerken stenotik arterlerin luminal

genişlemesine yardımcı olur. Skorlayıcı balon antiproliferatif bir ilaç olan paklitaksel içeren özel bir formülle kaplıdır. İlaç kaplı skorlayıcı balon belirli basınç altında belirli çapa ve uzunluğa genişleyecek şekilde tasarlanmıştır. Konvansiyonel radyopak markırlar balonun stenözle hizalanmasına yardımcı olurlar.

Şekil 1'de kateterin skorlayıcı balonlu distal kısmı gösterilmektedir. Balonun proksimal ucu balon şişirme kanalına bağlıdır.

Ürün hızlı değişim (RX) uygulama platformunda sunulmakta olup 0,5 mm artış gösteren 2,0 – 3,5 mm arası uzunluklarda ve 10, 15 ve 20 mm çapında skorlayıcı balonlarda mevcuttur. Kateterin boyu yaklaşık 137 cm olup 0,014-inçlik (0,005 cm) kılavuz tellerle ve 6F kılavuz kateterlerle uyumludur. Kateter steril olarak tedarik edilmekte olup tek kullanımlı ambalajdır.

Şekil 1: AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA Skorlayıcı Balon Kateterin Distal Kısmı



2. İlaç Kaplamanın Tanımı

İlaç kaplama polimer olmayan bazda bir formül olup aktif farmasötik içerik maddesi olarak paklitaksel ve katkı maddesi olarak da nordihidroguaiaretik asit (NDGA) içerir. Bu tabaka balonun kullanılan yüzeyini, balonun konilerini ve AngioSculpt®X kateterin skorlayıcı kısmını 3 µg/mm² ortalama yüzeyel konsantrasyonunda kaplar. Bu formülün ana fonksiyonel özelliği şişme sırasında vasküler duvarın dokusuna paklitaksel verilmesini sağlamasıdır.

II. ENDİKASYONLARI

AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA Skorlayıcı Balonu in-stent restenöz da dahil olmak üzere, miyokardiyal perfüzyonun iyileştirilmesi amacıyla hemodinamik olarak önemli koroner arter stenözlerin tedavisinde endikedir.

III. KONTRAENDİKASYONLARI

AngioSculpt®X kateteri aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Perkütan revaskülizasyon yoluyla tedavisi uygun olmayan koroner arter lezyonlar.
- Önemli stenöz olmayan koroner arter spazmları.
- Paklitaksel veya paklitakselin diğer bileşenlerine karşı bilinen hipersensitivite gösteren hastalar.
- Tavsiye edilen antiplatelet ve/veya antikoagülan tedavisi almayan hastalar.
- Bebek emziren, hamile ya da hamile kalma amacıyla olan kadınlar veya baba olma amacıyla olan erkekler.

IV. UYARILAR

- Damara hasar gelmesi olasılığını azaltmak için balonun şişirilmiş çapının, stenöze tamamen distal ve proksimal olarak gelecek şekilde damarın çapına hizalanması gerekir.
- Koroner arter baypas greft cerrahi için kabul edilecek aday olmayan hastalarda PTCA kullanımı, PTCA sırasında olası hemodinamik destek de dahil olmak üzere, dikkatlice gözden geçirilmelidir çünkü bu hasta popülasyonunun tedavisi özel bir risk taşımaktadır.
- Kateter vasküler sisteme maruz bırakıldığında yüksek kalitede floroskopik gözlem altında manipüle edilmelidir. Balon vakum altında tamamen şişirilmeden kateteri iletmemeyi veya geri çekmeyi. Manipülasyon sırasında dirençle karşılaşılırsa, devam etmeden önce direncin nedenini bulun.
- Balonun şişirilmesi sırasında ölçülü patlama basıncını (RBP) aşmayın. RBP in-vitro testi sonuçlarına dayalıdır. Balonların en azından %99,9'u (%95 güven oranıyla) RBP değerlerinde veya onun altında patlamaz. Balonun aşırı basınçla şişirilmesini önlemek için bir basınç gözlem cihazı kullanımı tavsiye edilir.
- PTCA sadece potansiyel bir kardiyovasküler yaralanma veya yarımı tehlikeye sokan komplikasyon durumlarında acil koroner arter baypas greft cerrahinin hemen uygulanabileceği hastanelerde uygulanmalıdır.
- Sadece tavsiye edilen balon şişirme ortamlarında kullanın. Balonu şişirmek için asla hava veya başka bir gaz ortamı kullanmayın.
- AngioSculpt®X kateteri yeni takılması bir stentte kullanırken dikkatlice ilerletin. AngioSculpt®X kateter, stentlerin post-dilasyonu için veya yeni takılması stentlere distal lezyonlarda klinik araştırmalarda test edilmemiştir.
- Cihazı ambalajında belirtilen son kullanma tarihinden önce kullanın.

V. ÖNERİLEN TEDBİRLER

- AngioSculpt®X kateteri salinli sıvıya daldırmayın. İnserisyon öncesi sıvılarla temas terapötik ilaç salınımının çalışmasını bozabilir. Terapötik ilaç salınımının temin etmek için, balonun kullanımı öncesi sıvılarla temasa gelmesi durumunda cihazı değiştirin.
- AngioSculpt®X katetere kullanımdan önce mümkün olduğunca kuru steril eldivenlerle dokunulmalıdır. Hazırlama ve inserisyon sırasında AngioSculpt®X kateterin üzeri ilaçla kaplı balon kısmına temasın en aza indirgenmesi için gerekli özen gösterilmelidir.
- Terapötik ilaç salınımının temin etmek için:
 - Hedeflenen lezyona erişmeden önce AngioSculpt®X kateteri asla şişirmeyin.
 - AngioSculpt®X kateterin hedeflenen yere etkin bir şekilde ilerletilmesi (örn. ≤ 3 dakika) hemen şişirilmesi gerekir.
- Balonu en az 30 saniye şişik durumda tutun.
- Lezyonun ilaç kaplı olmayan standart PTCA balon ile predilasyonu gereklidir.
- AngioSculpt®X kateteri her zaman negatif basınç altında ilerletip geri çekin. Mümkün olduğuk, AngioSculpt®X kateter damara yapılan en son tedavi olmalıdır.
- AngioSculpt®X kateter tek bir hastada tek lezyonun tedavisinde kullanılmamıştır, AngioSculpt®X kateteri ek lezyonların dilasyonu için kullanmayın.
- Anjiyoplasti öncesi kateteri gözden geçirerek çalışıp çalışmadığını ve kateterin yapısal bütünlüğünü kontrol edin, büyüklüğünün ve uzunluğunun kullanılacağı lezyon için uygun olduklarından emin olun.
- AngioSculpt®X kateterin sadece perkütan translüminal koroner anjiyoplasti yerine getirebilecek hekimleri tarafından kullanılması gerekir.
- AngioSculpt®X kateter tedavisinde önce, tedavi sonrasında ve tedaviden sonra uygun olan dual antiplatelet, antikoagulan ve koroner vazodilatör tedavisi yerine getirilmesi gerekir. AngioSculpt®X kateter ile tedaviden sonraki üç ay içinde antiplatelet tedavisi konusunda henüz bir çalışma yapılmamış olup, ilk olarak insanlar üzerinde yapılan çalışmadaki hastalara AngioSculpt®X kateter ile tedaviden sonra minimum üç ay süreyle aspirin artı klopidoğrel veya tiklopidin içeren dual antiplatelet tedavisi verilmiştir.
- Ucun sıkıştığı durumlarda kateterin sapını 180 dereceden fazla döndürmeyin.
- Kullanım sırasında kateterin lüer göbeğini beş (5) defadan fazla döndürmeyin.
- AngioSculpt®X kateteri kılavuz telin gevşek kısmının üzerinden ilerletmeyin veya geri çekmeyin.
- Kateterin ilerletilmesi ve geri çekilmesi de dahil olmak üzere her türlü manipülasyonu hipotüpün sapı tutularak yapılmalıdır.
- Kateteri manipüle derken olağan dışı bir direnç hissedilirse ya da kılavuz telin büküldüğünden şüphe edilirse, kateter sisteminin tamamını (AngioSculpt®X kateter ve yönlendirilebilen kılavuz tel) bir ünite olarak çıkarın.
- Floroskopik kılavuz AngioSculpt®X kateterin kılavuz telin ucunda da ötesinde ilerlediğini belirtiyorsa, tekrar ilerlemeden önce kateteri geri çekin ve yeniden sokun.
- AngioSculpt®X kateterin diğer ilaç kaplı balonlarla veya ilaç salınan eden stentlerle birlikte aynı lezyonun tedavisinde ve aynı prosedür kullanılarak 90 gün içinde kullanılması tavsiye edilmez. Farklı ilaç/cihaz/ürünleri kombinasyonunun güvenli olup olmadığı henüz değerlendirilmemiştir.
- Bu cihazı yeniden sterilize ETMEYİN veya yeniden KULLANMAYIN, bu uygulamalar cihazın performansını düşürebilir veya uygun olmayan şekilde yeniden kullanma nedeniyle çapraz enfeksiyon riskini artırabilir.
- Bu tek kullanımlık cihazın yeniden kullanımı hastanın ciddi şekilde yaralanmasına veya ölmesine neden olabilir ve üretici garantilerini iptal eder.

VI. İLAÇ BİLGİLERİ

Çalışma Mekanizmaları

AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA Skorlama Balon Kateteri kaplayan ilaç, özellikle mikrotübülleri bağlayarak stabil olmalarını sağlayan bir antiproliferatif farmasötik ajan olan paklitaksel içerir. Paklitaksel, mikrotübüle depolimerazisyonunu bloke ederek düz kas hücreleri ve fibroblast proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibisyonunu etkiler ve aynı zamanda ekstraselüler matris salar. Bu etkilerin kombinasyonu neointimal hiperplaziya inhibisyonu ile sonuçlanarak restenozü (yeniden tıkanma) önler.

Farmakokinetikler

Porsin modelinde 10 dakikadan sonra ölçülen en yüksek paklitaksel plazma düzeyi 4,6 ng/mL olup bu değer ≥ 85 ng/mL olan miyelosupresyon düzeyinin önemli ölçüde altındadır. 24 saat sonra paklitaksel plazma düzeyi 0,4 ng/mL'nin altına düşmüştür. Plazmada katkı maddesi NDGA algılanmamıştır (LOQ: 2 ng/mL). Bu nedenle AngioSculpt®X kateterin gözlenen en yüksek düzeyleri ve serum maruziyeti farmasötik paklitaksel'den yaklaşık 50-200 defa daha azdır (3 saat infüzyon, Taxol™ ambalaj bilgileri: $T_{1/2} = 12,1 - 20,2$ saat arasında, $C_{max} = 2170 - 3650$ ng/mL, ve $AUC = 7952 - 15007$ ng•h/mL). 10 dakika beklendikten sonra, hedeflenen lezyondaki paklitaksel doku düzeyleri nominal ilaç dozunun %7,1'ine (142 ng/mg değerine) erişti. 1 ile 28 gün arasında, doku düzeyi nominal ilaç dozunun %1,1'inde, veya 15 ng/mg değerinde, stabilize oldu. Koroner arterlerdeki paklitaksel'in ortalama konsantrasyonu yaklaşık 10 µM idi, bu değer insan arteriyel diz has hücrelerinin proliferasyonunu inhibite ettiği bilinen paklitaksel konsantrasyonları aralığında idi (0,1 - 10 µM/L) (Axel ve diğerleri, 1997). Arter duvarında katkı maddesi NDGA algılanmamıştır.

İlaç İnteraksiyonları

AngioSculpt®X kateterinin değerlendirmesi için herhangi bir meslektaş değerlendirmeli ilaç interaksiyon çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle, paklitaksel ile interaksiyon için eşzamanlı tüm ilaç tedavilerinin kullanımına ait talimatlara başvurulması gerekir. AngioSculpt®X kateteri bilinen paklitaksel interaksiyonu olan bir ilaç alan hastada kullanırken veya yakın zamanda AngioSculpt®X kateteri kullanılan bir tedavi almış hasta üzerinde bir ilaç tedavisi başlatırken gerek lokal ve gerekse sistemik ilaç interaksiyonları olasılığı göz önüne alınmalıdır. Paklitaksel sitokrom P450 izoenzimleri olan CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve P-glikoprotein substratıdır. Bu izoenzimlerle yarışan veya onları inhibe eden ajanlar paklitaksel düzeylerinin artmasına neden olabilirler. Sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 substratları veya inhibitörlerini uygularken, ve özellikle ilaç interaksiyonlarının etkilerini tanımlayan güvenilir klinik veriler olmadıkça zamanlarda, gerekli dikkat gösterilmelidir.

Karsinojenite, Genotoksisite ve Reprodüktif Toksikoloji

Paklitaksel'in karsinojenik potansiyelinin değerlendirildiği hiç bir uzun dönemli hayvan çalışması yayınlanmamıştır. Aynı şekilde, paklitaksel'in hamile kadınlarda veya baba olmayı amaçlayan erkeklerde etkileri üzerinde yeterli ve uygun kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Paklitaksel'in çalışma mekanizması mikrotübül stabilizasyonu yoluyla hücre proliferasyonu içermekte olup hücre bölünmesi sırasında kromozom kaybına neden olabilir. Her ne kadar paklitaksel Ames testinde, CHO/HGPRT'de ve salmonella deneylerinde mutajenik değilse de, bu indirekt faaliyetin in vitro ve in vivo mikronükleus jenotoksisite deneylerinde DNA fragmentasyonuna neden olduğu görülmüştür. Paklitaksel'in ayrıca primer insan limfositlerinde kromozal aberasyonlara neden olduğu da rapor edilmiştir.

Tedavi eden hekimin AngioSculpt®X kateterin potansiyel medikal yararlarını bu potansiyel genetik ve reprodüktif risklere karşı değerlendirmesi gerekir.

VII. TERS ETKİLERİ

Olası ters etkileri arasında, ancak bunlarla sınırlı kalmamak koşuluyla, aşağıdakiler yer alır:

- Ölüm - Kalp Krizi (akut miyokardiyal enfarktüs) - Tedavi edilen koroner arterin toplam oklüzyonu - Koroner arter diseksiyonu, perforasyonu, rüptürü veya hasar görmesi - Perikardiyal tamponat - Tedavi edilen damarda hiç/ yavaş yeniden akış - Acil koroner arter baypas (CABG) - Acil perkütan koroner müdahale - CVA/inme - Südoanevrizma - Dilate damarda restenöz - Stabil olmayan anjin - Tromboemboli veya içeride kalan cihaz parçaları	- Düzensiz kalp ritmi (yaşamı tehlikeye atan ventriküler eritmi de dahil eritmi) - Aşırı düşük (hipotansiyon)/yüksek (hipertansiyon) tansiyon - Koroner arter spazmı - Kanamaya veya hematoma - Kan transfüzyonu gereksinimi - Vasküler erişim yerinin ameliyatla onarımı - Kasıktaki damar ile arter arasında kan akışını sağlamak için kan akışı yolu yaratılması (arteri venöz fistül) - İlaç reaksiyonları, röntgen boyasına alerjik reaksiyonlar (kontrast boyası) - Enfeksiyon - İlaç kaplamasına karşı alerjik reaksiyon
--	--

Şu anda tahmin edilemeyen diğer potansiyel ters vakalar da oluşabilir.

VIII. KLİNİK ÇALIŞMALARIN ÖZETİ

Çok Merkezli İnsanlar Üzerindeki İlk Klinik Çalışma ÇALIŞMANIN TASARIMI

PATENT-C insana ilk uygulanan, çok merkezli, kontrollü, randomize, tek kör prospektif klinik araştırma olup yeni paklitaksel kaplı AngioSculpt skorlayıcı balonunu önemli ($\geq 70\%$) koroner arter çıplak metal in-stent restenözülü hastalarda kullanılan ve piyasada sunulan aynı diğer ilaç kaplı olmayan AngioSculpt balonlarla karşılaştırmaktadır. Bu çalışma paklitaksel kaplı AngioSculpt balonların çıplak metal stent (BMS) restenözünün inhibisyonunda etkinliği, güvenliğini ve akut toleransını değerlendirmektedir.

Beş klinik merkezde toplam 61 hasta çalışmaya katılmıştır: Almanya'da 4 ve Brezilya'da 1 merkez. Otuz altı hasta paklitaksel kaplı balona randomize edilmiş olup 28 hasta da çıplak kontrol gruba randomize edilmişlerdir. Protokolce gerekli kılınan takip çalışmasında, endeks işlemini takip eden 6 ayda uygulanan kantatif koroner anjiyografi (QCA) ve endeks işleminden sonraki 30 gün ile 6, 12 ve 24 ay sonrası klinik takip dahilidir.

Kör ve bağımsız çalışan bir temel laboratuvar müdahale işlemi için tüm filmlerin QCA analizini, tüm 6 aylık takip anjiyogramlarını, 6 aya kadar olan hedef lezyon revaskülarizasyonunu ve 6 aya kadar olan diğer takvimlenmemiş anjiyogram veya yeniden müdahalelerini yerine getirmiştir. Ek olarak, kör ve bağımsız çalışan Klinik Vakalar Komitesi (CVK) tüm ölümleri, miyokardiyal enfarktüsleri, hedef lezyon ve hedef damar revaskülarizasyonlarını ve cihaz başarısızlıklarını değerlendiren sonuçlandırmıştır.

Primer etkinlik amacı 6 ayda QCA analizi yoluyla çıplak balon grubu ile karşılaştırılan ilaç kaplı balon grubundaki segmen içi geç lümen kaybı azalmasını göstermektir. Sekonder son noktalar arasında prosedürel başarı, 6 ay süresinde önemli ters kardiyak vakalar (MACE), ve 6 ay süresinde ölüm, stent trombozu, miyokardiyal enfarktüs ve koroner revaskülarizasyon gibi tek klinik son noktalar da bulunmaktaydı. Ek olarak, hastalar uzun dönemli güvenlik değerlendirmesi amacıyla aynı tek klinik son noktalar olan ölüm, stent trombozu, miyokardiyal enfarktüs ve koroner revaskülarizasyon için 12 ay süreyle takip edilmişlerdir.

Sonuçlar tedavi amaçlı (intent-to-treat - ITT) ve protokol bazında (PP) analiz edilmiştir. ITT popülasyonu alınan gerçek tedaviye bakılmaksızın randomize atanmaya göre hasta gruplarından oluşmaktaydı. PP popülasyonu alınan gerçek tedaviye göre atanan hasta gruplarından oluşmaktaydı. Çıplak gruba randomize edilen 28 hastanın tamamı (ve 30 lezyonlar) çıplak AngioSculpt cihazı ile başarıyla tedavi edilmiş olup ITT ve PP analizlerine dahil edilme kriterlerine uymaktaydılar. İlaç kaplı gruptaki hastalardan 3'ü ilaç kaplı AngioSculpt ile tedavi almamış, ilaç kaplı ITT popülasyonundaki 33 hastanın ve lezyonların 3'ü PP popülasyonundan hariç tutulmuş olup bu durum PP popülasyonunda 30 hasta/lezyon bırakmıştır.

PRİMER ETKİNLİK SON NOKTASI

6 Ayda Geç Lümen kaybı

PATENT-C Klinik Araştırması, in-segment LLL çalışmasının primer son noktasını elde etmiş olup (anjiyografik in-segment minimum lümen çapı (MLD) post prosedürü ile 6 aylık takip arasındaki fark olarak hesaplanır) QCA ile değerlendirilmiştir. Çıplak balondaki 6 aylık LLL hem ITT hem de PP analizi için 0,48±0,51 olup ilaç kaplı ITT ve PP grupları için, sırasıyla, 0,17±0,40 ($p = 0,01$) ve 0,12±0,26 ($p = 0,009$) olarak karşılaştırılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: QCA ile 6 Aylık Takipte LLL (ITT ve PP Popülasyonu)

Popülasyon	Analiz için mevcut lezyonlar	Çıplak Balon	Paklitaksel-kaplı Balon	p-değeri
In-segment LLL, mm	ITT	27 çıplak/ 27 ilaç kaplı	0,48±0,51* 0,17±0,40*	0,01
In-segment LLL, mm	PP	27 çıplak/ 24 ilaç kaplı	0,48±0,51* 0,12±0,26*	0,009

* Değerler ortalama±SD

İKİNCİL SON UÇLAR VE SÜREGELEN GÜVENLİK GÖZLEMİ

Prosedürel Başarı

Prosedürel başarıyı < %50 çaplı stenöz (Temel Lab analizi ile) ve hastane içi MACE yokluğu ile tanımlayan protokole göre, AngioSculpt'in lezyona geçirilemediği veya ilerletilemediği üç hastada durum prosedürel başarısızlık değil cihaz başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak, protokole yer aldığı şekliyle prosedür başarı oranının prosedürel başarı elde edilen hasta satışının ilaç kaplı AngioSculpt cihazı ile tedavi gören hasta sayısına bölünmesiyle hesaplanması nedeniyle; AngioSculpt cihazı ile tedavi edilmeyen 3 hasta prosedür başarı oranının hesaplanması işleminden çıkarılmıştır. Bu nedenle, ilaçla kaplı gruptaki başarı oranı %100 olup bu oran çıplak balon grubunda %92,6 olarak hesaplanmıştır. Çıplak gruptaki başarısızlık kaynağına hastane içi MACE geçiren bir hasta ile QCA tarafından > %50 final rezidüel çaplı stenöz olan başka bir hasta dahildir. Başarı oranları aşağıdaki Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Prosedürel Başarı Oranı

Prosedürel Başarı Oranı	Çıplak Balon	Paklitaksel-kaplı Balon	p-değeri
Başarı oranı, başarı/ AngioSculpt cihazı ile tedavi alan toplam hasta (%)	25/27† (%92,6)*	30/30† (%100)*	0,2

Değerler n (%), * Çıplak grupta bir hasta için mevcut olmayan Anjiyogram, bu nedenle prosedürel başarı için emin olunamıyor; bu nedenle N = 27 hasta.

6 Aya Kadar MACE

Karara bağlanmış (adjüke edilmiş) MACE 6 ay içindeki kardiyak ölüm, hedef damar MI veya klinik olarak yapılan lezyon revaskülarizasyonu (TLR) olarak tanımlanmıştır. MACE oranları hasta başına bir vaka türü sayılarak hesaplanmıştır: hasta bir son noktaya vardığı zaman o hastaya ait daha sonraki aynı son noktalara ait vakalar sayılmamıştır. Endeks prosedüründen sonraki 6 ay içinde kümülatif MACE değeri için çıplak grupta %32,1 ve ilaç kaplı grupta %6,1 idi. Hedef damar MI (TV-MI) oranı çıplak grupta %6,1 ve ilaç kaplı grupta sıfır idi. Klinik olarak uygulanan TLR oranı çıplak grupta %32,1 ve karşılaştırılan ilaç kaplı grupta %3 idi. Çıplak grupta kardiyak nedenlerden ölen hasta olmadı ve ilaç kaplı grupta 1 hastada (%3) kardiyak ölüm meydana geldi. İlaç kaplı hastada gerçekleşen ölüm vakasının hedef olmayan damar MI için sekonder olduğuna ve nedeninin ölümün bir gün önce gerçekleştirilen TVR-olmayan uygulama olduğuna karar verildi. Tablo 3 ve Tablo 4'te ITT ve PP popülasyonlarında 6 aya kadar post prosedürlerde MACE oranları özetlenmektedir.

Tablo 3: 6 Aylık takipte Sekonder MACE son noktaları, ITT Popülasyonu

Sekonder Son Nokta Gerçekleşmesi	Çıplak Balon, N= 28 hasta	Paklitaksel Kaplı Balon, N= 33 hasta	p-değeri
Herhangi bir MACE	9 (%32,1)	2 (%6,1)	0,016
Kardiyak Ölüm	0	1 (%3,0)	1,0
Hedef Damar MI	2* (%7,1)	0	0,21
Klinik olarak uygulanan TLR	9* (%32,1)	1 (%3,0)	0,004

Değerler n (%), * Çıplak gruptaki bir hastada iki TV-MI ve bir TLR meydana geldi, ancak normal konvansiyon uyarınca son noktaya vardıgı kabul edildi.

Tablo 4: 6 Aylık takipte Sekonder MACE son noktaları, PP Popülasyonu

Sekonder Son Nokta Gerçekleşmesi	Çıplak Balon, N= 28 hasta	Paklitaksel Kaplı Balon, N= 30 hasta	p-değeri
Herhangi bir MACE	9 (%32,1)	1 (%3,3)	0,005
Kardiyak Ölüm	0	1 (%3,3)	1,0
Hedef Damar MI	2* (%7,1)	0	0,23
Klinik olarak uygulanan TLR	9* (%32,1)	0	0,0006

Değerler n (%), * Çıplak gruptaki bir hastada iki TV-MI ve bir TLR meydana geldi, ancak normal konvansiyon uyarınca son noktaya vardıgı kabul edildi.

6 Aya Kadar Olan Bireysel Klinik Son Noktalar

Tüm hastalar 6 ay boyunca stent trombozu (oluşumu ve zamanı), ölüm (kardiyak/kardiyak olmayan, MI (hedef damarda veya herhangi bir enfarktüs), ve yenilenen revaskülarizasyon (klinik olarak yapılan TLR, klinik olarak yapılan TVR, herhangi bir revaskülarizasyon) gibi bireysel son noktalar için takip edilmişlerdir. Bireysel klinik son nokta oranları hasta başına her tür vakanın bir defa olmak üzere sayılması ile hesaplanmıştır. İki grubun hiç birinde stent trombozu vakası görülmemiştir. Bir önceki bölümde not edilen kardiyak ölüme ek olarak (6 ay içinde MACE) çıplak gruptaki hastalardan birinde kardiyak olmayan ölüm vakası gerçekleşti (ITT ve PP analizleri). MI oranları her iki grupta aynı olarak gözlemlendi. Çıplak grupta klinik olarak yapılan TVR oranı %35,7 olup aynı zamanda klinik olarak yapılan TLR (ITT ve PP) son noktalarına da uyan 9 hastayı da (%32,1) içermektedir. Çıplak gruptaki bir hasta ITT analizinde klinik olarak yapılan TLR (ve bu nedenle aynı zamanda TVR) geçirmiştir. Bu hasta ilaç kaplı AngioSculpt alınması nedeniyle PP popülasyonuna dahil edilmediğinden dolayı ilacı grup PP popülasyonundaki hiç bir hastada klinik olarak yapılan TVR ve TLR yaşanmamıştır. 6 ay süresince görülen bireysel klinik son nokta oranları tablo 5 ve 6'da gösterilmekte olup 12 aya kadar olan vakaları özetlemektedir.

24 aya kadar gerçekleşen her türlü Ölüm, Miyokardiyal Enfarktüs, Koroner Revaskülarizasyon ve Stent Trombozu

Resmi olarak yapılan sekonder son nokta analizinin bir bölümünü oluşturmakla beraber, süregelen güvenlik gözleminin bir bölümü olarak tüm hastalar ölüm, MI, koroner revaskülarizasyon ve stent trombozu için 24 ay süreyle takip edilmişlerdir. 6 ile 12 ay arasındaki takipte, TV-MI'ya ve olası çok geç stent trombozuna (ST) sekonder olarak, ilaç verilen gruptaki bir hasta ölmüştür. Bu hastadaki kardiyak ölüm, araştırmacının değerlendirmesine bağlı olarak çalışma cihazı veya prosedüre bağlı olmayan vaka olarak sınıflandırılmış ve bu durum Kritik Vakalar Komitesi (CEC) tarafından teyit edilmiştir. CEC bu vakaları hariç tutacak düzeyde yeterli kaynak belge olmadığının dolayı ihtiyatlı davranarak çok geç ST ve TV-MI olasılığı şeklinde ek bir karar vermiştir. Olası stent trombozunun endeks prosedüründen 1 yıldan fazla süre içinde gerçekleşmesinden dolayı (1 yıl ve 3 gün), ARC konsensüs belgesinde çok geç olarak sınıflandırılmış; ancak, 12±2 aylık 1 yıllık takip aralığının içinde kalmasından dolayı 12 aylık vaka oranı hesaplanmasına dahil edilmiştir. Tablo 5 (ITT) ve 6 (PP) takip sonrası 24 aya kadar olan vakaların oranlarını özetlemektedir.

Tablo 5: 24 aya kadar gerçekleşen her türlü Karara Bağlanmış (Adjüke edilmiş) Ölüm, Miyokardiyal Enfarktüs, Koroner Revaskülarizasyon ve Stent Trombozu, ITT popülasyonu

Klinik Son Nokta Vakası	Çıplak Balon, N= 28 hasta	(n)*	Paklitaksel Kaplı Balon, N= 33 hasta	(n)*	p-değeri
6 Ay Süresindeki Vakalar					
Her Türlü Stent Trombozu	0	28	0	33	-
Her Türlü Ölüm	1 (%3,6)	28	1 (%3,0)	33	1,0
Kardiyak	0	28	1 (%3,0)	33	1,0
Kardiyak Olmayan	1 (%3,6)	28	0	33	0,46
Her Türlü MI	2 (%7,1)	28	1 (%3,0)	33	0,6
Hedef Damar MI	2 (%7,1)	28	0	33	0,21
Hedef olmayan damar MI	0	28	1 (%3,0)	33	1,0
Klinik olarak uygulanan TLR	9 (%32,1)	28	1 (%3,0)	33	0,004
Klinik olarak uygulanan TVR†	10 (%35,7)	28	1 (%3,0)	33	0,0016
Her türlü revaskülarizasyon‡	12 (%42,9)	28	6 (%18,2)	33	0,05
12 Ay Süresindeki Vakalar					
Her Türlü Stent Trombozu	0	27	1 (%3,2)	31	1,0
Her Türlü Ölüm	1 (%3,6)	28	2 (%6,3)	32	1,0
Kardiyak	0	27	2 (%6,3)	32	0,5
Kardiyak Olmayan	1 (%3,6)	28	0	31	0,47
Her Türlü MI	2 (%7,4)	27	2 (%6,3)	32	1,0
Hedef Damar MI	2 (%7,4)	27	1 (%3,2)	31	0,6
Hedef olmayan damar MI	0	27	1 (%3,1)	32	1,0
Klinik olarak uygulanan TLR	9 (%33,3)	27	1 (%3,2)	31	0,004
Klinik olarak uygulanan TVR†	10 (%37,0)	27	1 (%3,2)	31	0,0016
Her türlü revaskülarizasyon‡	12 (%44,4)	27	7 (%21,9)	32	0,094
24 Ay Süresindeki Vakalar					
Her Türlü Stent Trombozu	0	27	1 (%3,2)	31	1,0
Her Türlü Ölüm	1 (%3,6)	28	3 (%9,4)	32	0,6
Kardiyak	0	27	2 (%6,3)	32	0,5
Kardiyak Olmayan	1 (%3,6)	28	1 (%3,3)	30	1,0
Her Türlü MI	3 (%11,1)	27	2 (%6,3)	32	0,7
Hedef Damar MI	3 (%11,1)	27	1 (%3,2)	31	0,3
Hedef olmayan damar MI	0	27	1 (%3,2)	31	1,0
Klinik olarak uygulanan TLR	9 (%33,3)	27	1 (%3,3)	30	0,004
Klinik olarak uygulanan TVR†	10 (%37,0)	27	2 (%6,7)	30	0,008
Her türlü revaskülarizasyon‡	12 (%44,4)	27	7 (%22,6)	31	0,097

Değerler n(%)

* Hesaplama için mevcut veri olan hastaların sayısı. Örneğin, çıplak grupta 12 aylık oranlar, 6 aylık takip öncesi bir hasta öldü (kardiyak), bu nedenle n = 27, her türlü/kardiyak olmayan ölüm içinse bu oran n = 28. İlaç kaplı gruptaki 12 aylık oranlar ise, 12 aylık takip olmayan bir hasta ve kardiyak ölüm vakası olan bir hasta, TV-MI olmayan, ve her türlü revaskülarizasyon; bu nedenle, bu parametreler için n = 32, diğer parametreler için n = 31.

†TVR'ye TVR/TLR olmayan ve TLR dahilidir

‡TLR, TVR ve TVR olmayan hastalardaki her türlü revaskülarizasyon dahil edilmiştir

Tablo 6: 24 aya kadar gerçekleşen her türlü Karara Bağlanmış (Adjüke edilmiş) Ölüm, Miyokardiyal Enfarktüs, Koroner Revaskülarizasyon ve Stent Trombozu, ITT popülasyonu

Klinik Son Nokta Vakası	Çıplak Balon, N = 28 hasta	(n)*	Paklitaksel Kaplı Balon, N = 30 hasta	(n)*	p-değeri
6 Ay Süresindeki Vakalar					
Her Türlü Stent Trombozu	0	28	0	30	-
Her Türlü Ölüm	1 (%3,6)	28	1 (%3,3)	30	1,0
Kardiyak	0	28	1 (%3,3)	30	1,0
Kardiyak Olmayan	1 (%3,6)	28	0	30	0,48
Her Türlü MI	2 (%7,1)	28	1 (%3,3)	30	0,61
Hedef Damar MI	2 (%7,1)	28	0	30	0,23
Hedef olmayan damar MI	0	28	1 (%3,3)	30	1,0
Klinik olarak uygulanan TLR	9 (%32,1)	28	0	30	0,0006
Klinik olarak uygulanan TVR†	10 (%35,7)	28	0	30	0,0003
Her türlü revaskülarizasyon‡	12 (%42,9)	28	5 (%16,7)	30	0,04
12 Ay Süresindeki Vakalar					
Her Türlü Stent Trombozu	0	27	1 (%3,6)	28	1,0
Her Türlü Ölüm	1 (%3,6)	28	2 (%6,9)	29	1,0
Kardiyak	0	27	2 (%6,9)	29	0,5
Kardiyak Olmayan	1 (%3,6)	28	0	28	1,0
Her Türlü MI	2 (%7,4)	27	2 (%6,9)	29	1,0
Hedef Damar MI	2 (%7,4)	27	1 (%3,6)	28	0,6
Hedef olmayan damar MI	0	27	1 (%3,5)	29	1,0
Klinik olarak uygulanan TLR	9 (%33,3)	27	0	28	0,0007
Klinik olarak uygulanan TVR†	10 (%37,0)	27	0	28	0,0003
Her türlü revaskülarizasyon‡	12 (%44,4)	27	6 (%20,7)	29	0,09
24 Ay Süresindeki Vakalar					
Her Türlü Stent Trombozu	0	27	1 (%3,6)	28	1,0
Her Türlü Ölüm	1 (%3,6)	28	3 (%10,3)	29	0,6
Kardiyak	0	27	2 (%6,9)	29	0,5
Kardiyak Olmayan	1 (%3,6)	28	1 (%3,7)	27	1,0
Her Türlü MI	3 (%11,1)	27	2 (%6,9)	29	0,7
Hedef Damar MI	3 (%11,1)	27	1 (%3,6)	28	0,4
Hedef olmayan damar MI	0	27	1 (%3,6)	28	1,0
Klinik olarak uygulanan TLR	9 (%33,3)	27	0	27	0,002
Klinik olarak uygulanan TVR†	10 (%37,0)	27	1 (%3,7)	27	0,005
Her türlü revaskülarizasyon‡	12 (%44,4)	27	6 (%21,4)	28	0,09

Değerler n(%)
 * Hesaplama için mevcut veri olan hastaların sayısı. Örneğin, çıplak grupta 12 aylık oranlar, 6 aylık takip öncesi bir hasta öldü (kardiyak), bu nedenle n = 27, her türlü/kardiyak olmayan ölüm içinde bu oran n = 28. İlaç kaplı gruptaki 12 aylık oranlar ise, 12 aylık takip olmayan bir hasta ve kardiyak ölüm vakası olan bir hasta, TV-MI olmayan, ve her türlü revaskülarizasyon; bu nedenle, bu parametreler için n = 29, kalan parametreler için n = 28.
 †TVR'ye TVR/TLR olmayan ve TLR dahildir
 ‡TLR, TVR ve TVR olmayan hastalardaki her türlü revaskülarizasyon dahil edilmiştir

ANGIOSCULPT®X KATETER İLE BİRLİKTE KULLANILACAK GEREKLİ MALZEMELER

UYARI - Sadece tek kullanımlık malzemeleri kullanın. Yeniden sterilize etmeyin veya yeniden kullanmayın.

- Femoral, brakiyal veya radial klavuz kateter (≥ 6F)
- Hemostatik valf
- Kontrast boyası normal saline sıvıyla 1:1 oranında dilüt edilmiştir

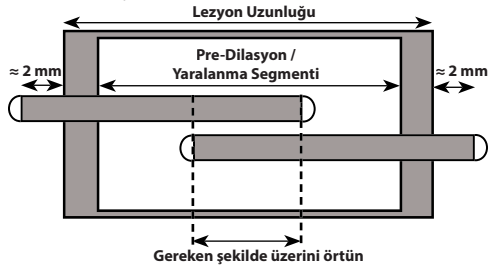
- Steril heparinize normal saline
- 10cc ve 20cc şırıngalar, yıkama ve balon hazırlamak için
- Şişirme cihazı (indeflator)
- 0,014" koroner klavuz tel
- Klavuz tel introdüser
- Klavuz tel tork cihazı
- Radyografik kontrast
- Manifold (basınç gözleme ve kontrast sıvısı enjekte etmek için), uzatma basınç tüpü

IX. KULLANIM TALİMATLARI

AngioSculpt®X Kateterin Hazırlanması ve Kullanımı

AngioSculpt®X kateteri kullanmadan önce cihazda hasar olup olmadığı ve yapısal bütünlüğü için kateteri dikkatlice kontrol edin. Kateter eğilmiş, bükülmüş, veya eksik kısımlar ya da başka herhangi bir hasar varsa kullanmayın. İç ambalajı açılmış veya hasar görmüşse kullanmayın.

1. Gereken uygun dual antiplatelet tedavi, antikoagülan ve perkütan koroner müdahaleler için kurumsal protokole uygun olarak hastanın ön medikasyonunu yapın.
2. Cihazın kullanılması öncesi hedef lezyonu en iyi şekilde görüntüleyecek şekilde koroner anjiyogramını alın.
3. Seçtiğiniz 0,014" koroner klavuz telli hedef lezyonun arkasına konumlayın.
4. Referans damardan daha küçük boydaki ilaç kaplı olmayan standart PTCA balonu ile lezyonun pre-dilasyonunu yapın.
5. Tedaviyi tamamlamak için birden fazla AngioSculpt®X kateterler gerekiyorsa, arka arkaya kullanılan AngioSculpt®X kateterlerin minimal olarak balonların gereken şekilde üst üste gelerek lezyonu ve pre-dilasyon segmentin marjinalini kapatacak boyutta seçilip konumlandırılması gerekir. AngioSculpt®X kateterin pre-dilasyon segmentinin proksimal ve distal olarak yaklaşık 2 mm geçmesi gerekir. Dilasyon segmentinin tamamını geçmemesine dikkat edilmelidir. Şekil 2'de bir örnek verilmektedir.



Şekil 2. Balonların büyüklüğü sadece lezyonu tedavi etmek için gereken şekilde örtcek boyutta seçilmelidir

6. Steril tekniği kullanarak uygun boyuttaki (≤ 1,0 x referans damar çapı (RVD)) AngioSculpt®X kateteri steril ambalajından çıkarın ve steril alana koyun.
Uyarı: AngioSculpt®X katetere kullanımdan önce mümkün olduğunca kuru steril eldivenlerle dokunulmalıdır. Hazırlama ve inseriyon sırasında AngioSculpt®X kateterin üzeri ilaçla kaplı balon kısmına temas en aza indirilmesi için gerekli özen gösterilmelidir.
7. Stileti klavuz telin lümeninden ve balonun koruma tüpünden çıkarın.
8. Kateteri gözden geçirerek tüm kısımlarının sağlam olduğunu kontrol edin.
9. Klavuz telli saline sıvı ile yıkayın, balonun kuru kalması için gerekli dikkati gösterin.
Uyarı: AngioSculpt®X kateteri saline sıvıya tamamen daldırmayın. Balonu kullanımdan önce herhangi bir sıvı ile temas gelen her türlü cihazı değiştirin.
10. 2-3 cc radyografik kontrast sıvısı ile dolu 20 cc şırıngayı kateter balonunun şişirme portuna takın.
11. 2-3 cc radyografik kontrast sıvısı ile dolu 20 cc şırıngayı kullanarak kateter balonun lümenindeki havayı boşaltın/çekin ve 30 saniye süreyle vakumda bırakın.
12. Vakumu yavaşça 22 cc şırıngadan boşaltın ve balonun şişirme portundan çıkarın.

13. 50:50 radyografik kontrast karışımı ve normal saline ile dolu olan şişirme cihazını (indeflator) bir meniskus oluşturarak balonun şişirme portuna takın. Kateter balonun lümenine hava kabarcıkları vermeyeceği dikkat edin.
14. Şişirme cihazını kullanarak şişirip vakumu içeride kitleyin.
NOT: Vücuda yerleştirmeden önce tüm havanın balondan çıkarılması ve onun yerine kontrast sıvısı konması gerekir (gerekirse 11-14 adımı tekrarlayın).
Uyarı: Terapötik akışın gerçekleştiğinden emin olmak için hedef lezyona erişmeden önce AngioSculpt®X kateteri asla şişirmeyin.
15. AngioSculpt®X kateteri koroner kılavuz tel üzerinden hedef lezyona doğru ilerletin.
NOT: Kateteri kılavuz tele arkadan yüklerken kılavuz telin balonla temas etmesinden emin olmak için kateterin desteklenmesi gerekir. AngioSculpt®X kateteri kılavuz telin gevşek kısmının üzerinden ilerletmeyin veya geri çekmeyin. Balon vakum altında tamamen şişirilmeden kateteri ilerletmeyin veya geri çekmeyin. Manipülasyon sırasında dirençle karşılaşılırsa, devam etmeden önce direncin nedenini bulun.
Uyarı: İlacın gereken şekilde verildiğinden emin olmak için AngioSculpt®X kateterin hedef yere etkili bir şekilde ilerletileceği anında şişirilmesi gerekir. Balonu en az 30 saniye şişik durumda tutun.
16. Pre-dilasyon lezyon segmentinin marjinerini proksimal ve distal olarak en az 2 mm geçtiğinden emin olarak balonu lezyona doğru konumlayın, ve balonu uygun basınca gelinceye kadar şişirin (ürün ambalajında verilen Uyum Çizelgesini referans alın).
17. AngioSculpt®X balonu aşağıda tavsiye edilen protokol uyarınca şişirin:
- 2 atmosfer
 - Cihaz tamamen şişinceye kadar her 10-15 saniyede bir şişme basıncını 2 atmosfer artırın
 - Hekim tarafından uygun görülürse RBP düzeyinin altında olarak maksimum basınca kadar şişirilebilir (belirli basınç altında cihazın şişirilmiş çapını göz önüne alın)
18. Cihaz tedavisinin tamamlanmasından ardından hedef lezyona koroner anjiyogram uygulayın (Adım 2'deki görünüm(ler)le aynı şekilde).
19. AngioSculpt®X kateteri çıkarmak için şişirme cihazına negatif basınç uygulayın ve balonun tamamen deflete olduğunu teyit edin. Kateterin sadece hipotansiyon sapından tutularak çıkarılması gerekir.
NOT: Ucun sıkıştığı durumlarda kateterin sapını 180 dereceden fazla döndürmeyin. Kullanım sırasında kateterin lüer göbeğini beş (5) defadan fazla döndürmeyin. Kateterin ilerletilmesi ve geri çekilmesi de dahil olmak üzere her türlü manipülasyonu kateterin sapı tutularak yapılmalıdır.
20. Kateterin sağlam olduğundan emin olmak için tüm kısımlarını kontrol edin. Biyotihlikeli maddelerin yok edilmesi için kurumsal prosedürleri izleyin. Cihazın uygun şekilde çalışmaması veya kontrol sırasında herhangi bir bozukluk saptanırsa saline kullanarak kılavuz tel lümenini yıkayın ve kateterin dış yüzeyini temizleyin, kateteri kapalı biyotihlikeli torbasına koyun ve daha ileri düzeyde talimatlar için Spectranetics veya AT Yetkili Temsilcisi ile temasa geçin.
NOT: Mümkün olduğukça, AngioSculpt®X kateter damara yapılan en son tedavi olmalıdır.
21. Tüm müdahaleler tamamlandıktan sonra koroner kılavuz teli çıkarın ve hedef lezyona koroner anjiyogram uygulayın (Adım 2'deki görünüm(ler)le aynı şekilde).
22. Tüm kateterleri çıkarın ve kurumsal protokole uygun olarak arteriyel erişim yerine bakım yapın.
- X. SINIRLI ÜRETİCİ GARANTİSİ**
MANGIOSCULPT®X İlaç Kaplı PTCA Skorlayıcı Balon Kateter Üreticisi ürünün "Son Kullanım Tarihi" öncesinde kaldırıldığı sürece ve ambalajı açılmamış veya kullanılmadan hemen önce açılmış olduğu koşullarda malzeme ve işçilik açısından kusur ve noksanlıktan anrımış olacağını garanti eder. Üreticinin bu garanti altındaki sorumluluğu herhangi bir kusurlu AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA kateterini yenisiyle değiştirilmesi veya satış fiyatının iade edilmesi ile sınırlıdır. Üretici AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA'nın kullanımından kaynaklanan herhangi bir türden tesadüf, özel veya sonuçsal hasardan sorumlu değildir. Yanlış kullanım, değiştirilme, uygun olmayan depolanma

veya taşıma ya da buradaki Kullanım Talimatlarının gereken şekilde izlenmemesinden kaynaklanan nedenlerle AngioSculpt®X İlaç Kaplı PTCA ürününe gelecek hasarlar bu garantiyi geçersiz kılar. **Bu garanti ürünün herhangi bir amaç için satılabilirliği ve uygunluğuna ait zımni garantiler de dahil olmak üzere açıkça veya zımni olarak belirtilen diğer tüm garantilerin yerini açıkça almaktadır.** Ürünün temsilcisi ve satıcısı da dahil olmak üzere hiç bir şahıs veya varlık bu sınırlı garantiyi uzatma veya genişletme yetkisine sahip değildir buna yönelik herhangi bir girişim Üreticiye karşı yasal yaptırım olarak kullanılamaz.

Léčivém potahovaný scoring balónkový katétr určený pro perkutánní transminální koronární angioplastiku (PTCA) AngioSculpt®X Systém podávání Rapid Exchange (RX)

Czech / Český NÁVOD K POUŽITÍ

PŘED POUŽITÍM SI PEČLIVĚ SI PŘEČTĚTE CELÝ NÁVOD. NEBUDETE-LI RESPEKTOVAT VŠECHNA VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ, MŮŽE TO VÉST KE KOMPLIKACÍM.

POZNÁMKA: Tento návod platí pro všechny průměry a délky balónků.

STERILNÍ: Sterilizováno plynným ethylenoxidem. **Nepyrogegní.**

Nepoužívejte, pokud je balení otevřeno nebo poškozeno.

OBSAH: Jeden (1) léčivém potahovaný scoring balónkový katétr pro PTCA AngioSculpt®X

UCHOVÁVÁNÍ: Uchovávejte na suchém, temném a chladném místě.

I. POPIS ZAŘÍZENÍ

1. Popis katétru pro PTCA

Léčivém potahovaný scoring balónkový katétr AngioSculpt®X pro PTCA představuje standardní katétr určený pro PTCA se scoring balónkem u distálního hrotu. Distální konec katétru obsahuje běžný balónek z nylonové směsi a nitinolový scoring prvek, se třemi spirálními struty, které obalují balónek. Struty vytvářejí fokální soustředění roztažné síly, což minimalizuje posouvání balónku a pomáhá při lumenálním rozptínání stenotických artérií. Scoring balónek je potažen speciálním prostředkem, který obsahuje antiproliferativní léčivo paclitaxel. Léčivém potahovaný scoring balónek je vytvořen tak, aby při určeném tlaku expandoval do určitého průměru a délky. Při umístění balónku u stenózy napomáhají běžné rentgenkontrastní značky.

Obrazek 1 znázorňuje distální část katétru se scoring balónkem. Proximální konec balónku je připojen ke kanálu na nafouknutí balónku. Výrobek je poskytován s aplikací platformou rapid exchange (RX) a je k dispozici s průměry balónku 2,0 – 3,5 mm v přírůstcích po 0,5 mm a s délkami scoring balónku 10, 15 a 20 mm. Délka katétru je přibližně 137 cm a je kompatibilní s 0,014 palcovými vodícími dráty a vodícími katétry 6F. Katétr je dodáván sterilní a je určen k jednorázovému použití.

Obrazek 1: Distální část léčivém potahovaného scoring balónkového katétru pro PTCA AngioSculpt®X



2. Popis léčivého potahu

Léčivý potah představuje přípravek na jiné než polymerové bázi, obsahující paclitaxel jako účinnou farmaceutickou látku a kyselinu nordihydroguaiaretickou (NDGA) jako pomocnou látku. Potah pokrývá pracovní plochu balónku, část kónusu balónku a scoring prvek katétru AngioSculpt®X v průměrné koncentraci na povrchu 3 µg/mm². Klíčovou funkční vlastností přípravku je umožnit uvolňování paclitaxelu v průběhu nafoukávání do tkáně cévní stěny v průběhu.

II. INDIKACE

Léčivém potahovaný scoring balónek pro PTCA AngioSculpt®X je určen k léčbě hemodynamicky významné stenózy koronárních artérií, včetně opakované in-stent stenózy, za účelem zlepšení myokardiální perfúze.

III. KONTRAINDIKACE

Katétr AngioSculpt®X se nesmí používat v následujících případech:

- Léze koronárních artérií nevhodné k léčbě prostřednictvím perkutánní revascularizace.
- Spasmus koronární artérie bez přítomnosti významné stenózy.

- Pacienti se známou přecitlivělostí na paclitaxel nebo složky s paclitaxelem související.
- Pacienti, kteří nemohou přijmout doporučenou antiagregační a/nebo antikoagulační léčbu.
- Ženy kojící, těhotné, nebo takové, které mají v úmyslu otěhotnět, nebo muži, kteří mají v úmyslu mít děti.

IV. VAROVÁNÍ

- Aby se minimalizovala možnost poškození cév, průměr balónku v nafouknutém stavu by se měl blížit průměru cév pouze v proximální a distální oblasti stenózy.
- PTCA u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k přemístění koronární arterie žilním štěpem, je třeba pečlivě zvážit transplantaci zákrk, včetně možného hemodynamického podpory během PTCA, neboť léčba této populace pacientů přináší zvláštní rizika.
- Je-li katétr vystaven vlivu vaskulárního systému, je třeba jej během manipulace sledovat skiaskopickými metodami s vysokou kvalitou. Katétr neposunujte vpřed ani jej neretrahujte, dokud balónek není zcela vyfouknut pomocí vakua. Pokud během manipulace narazíte na odpor, určete jeho příčinu, než budete pokračovat.
- Během nafukování nepřekračujte jmenovitý destrukční tlak (RBP). Hodnota jmenovitého destrukčního tlaku (RBP) je založena na testování in-vitro. Minimálně 99,9 % balónků (s 95% jistotou) při hodnotě svého jmenovitého destrukčního tlaku (RBP) nepraskne. Aby se zamezilo překročení tlaku, je doporučeno používat zařízení ke sledování tlaku.
- PTCA je nutné provádět pouze v nemocnicích, kde lze rychle provést zákrk přemístění koronární arterie žilním štěpem v případě, že dojde k potenciálnímu kardiovaskulárnímu poškození nebo se objeví život ohrožující komplikace.
- Používejte pouze doporučené inflační médium. Nikdy k nafukování nepoužívejte vzduch ani jiné plynné médium.
- Při používání katétru AngioSculpt®X v čerstvě rozvinutém stentu postupujte opatrně. Katétr AngioSculpt®X nebyl v klinických studiích testován pro stavy po dilataci stentů nebo u lézí umístěných distálně od čerstvě rozvinutých stentů.
- Zařízení používejte do data spotřeby uvedeného na obalu.

V. BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Katétr AngioSculpt®X nepoňoužte do fyziologického roztoku. Kontakt s tekutinami před zavedením může ohrozit podávání léčivého přípravku. Aby bylo zajištěno podání léčiva, odstraňte veškerá zařízení tam, kde se balónek před použitím dostal do kontaktu s tekutinami.
- S katérem AngioSculpt®X se před použitím musí manipulovat v suchých sterilních rukavicích, kdykoliv je to možné. Je třeba dbát, aby se minimalizoval kontakt potažené části balónku katétru AngioSculpt®X během přípravy a zavedení.
- Aby bylo zajištěno podávání léčiva:
 - Nikdy katétr AngioSculpt®X nenafukujte před dosažením cílové léze.
 - Katétr AngioSculpt®X je třeba do cílového místa posouvat efektivně (např. ≤ 3 minuty) a ihned nafouknout.
- Zajistěte, aby se balónek nafoukal minimálně 30 sekund.
- Je třeba provést předběžnou dilataci léze s použitím nepotahovaného standardního balónku pro PTCA.
- Katétr AngioSculpt®X vždy posunujte vpřed a vraťte zpět pomocí negativního tlaku. Pokud je to možné, katétr AngioSculpt®X by měl být konečnou léčbou cévy.
- Katétr AngioSculpt®X je určen k léčbě jednotlivé léze u jednoho pacienta. Katétr AngioSculpt®X nepoužívejte opakovaně k dilataci dalších lézí.
- Před angioplastikou katétr prohleďte a ověřte jeho funkčnost, celistvost a zajistěte, aby jeho velikost a délka byla vhodná pro konkrétní lézi, pro kterou se má použít.
- Katétr AngioSculpt®X smí používat pouze lékaři vyškolení v provádění perkutánní transluminální koronární angioplastiky.
- Před, během a po ošetření katérem AngioSculpt®X je třeba podávat odpovídající duální antiagregační, antikoagulační léčbu a vazodilatační léčbu koronárních cév. Antiagregační léčba trvající méně než 3 měsíce po ošetření katérem AngioSculpt®X nebyla studována a pacientům ve studii poprvé prováděné u člověka byla

podávána duální antiagregační léčba sestávající z aspirinu plus klopidoogrelu nebo tiklopidinu minimálně po dobu 3 měsíců po ošetření katérem AngioSculpt®X.

- Neotáčejte hřídeli katétru o více než 180 stupňů, když je hrot omezený v pohybu.
- Neotáčejte během použití mústkem (hubem) konektoru typu luer katétru o více než pět (5) otáček.
- Katétr AngioSculpt®X neposunujte vpřed ani jej neretrahujte dále, než kde se nachází měkká část vodičného drátu.
- Manipulace s katérem, včetně posouvání a retrakce, je třeba provádět pomocí trubcovité hřídele.
- Pokud během manipulace s katérem pocítíte neobvyklý odpor nebo máte podezření, že se vodič drát zauzlin, okamžitě vyjměte celý systém katétru (katétr AngioSculpt®X a fideletný vodič drát) jako celek.
- Pokud skiaskopická navigace určí, že byl katétr AngioSculpt®X posunut za konec vodičného drátu, vytáhněte katétr a znovu jej zaveďte do drátu před opětovným posouváním.
- Katétr AngioSculpt®X se nedoporučuje k ošetření stejné léze používat ve spojení s jinými léčivem potahovanými balonky nebo stenty eluujícími léky stejným postupem nebo v průběhu 90 dnů. Bezpečnost kombinací různých léčiv a zařízení nebyla hodnocena.
- Toto zařízení se NESMÍ opakovaně používat ani sterilizovat, neboť by se tím mohla snížit jeho výkonnost a zvýšit riziko křížové kontaminace z důvodu nesprávného zpracování.
- Opakované použití tohoto jednorázového zařízení by mohlo způsobit vážné poranění pacienta nebo jeho smrt, jakož i zrušení záruky výrobce.

VI. ÚDAJE O LÉČIVU

Mechanismus účinku

Potah léčivem potahovaného scoring balonkového katétru AngioSculpt®X pro PTCA obsahuje paclitaxel, což je antiproliferativní farmaceutické činidlo, které se specificky váže a stabilizuje mikrotubuly. Blokováním depolymerizace mikrotubulů ovlivňuje paclitaxel inhibici buněk hladké svaloviny, proliferaci fibroblastů, migraci a také sekreci mezibuněčné hmoty. Kombinace těchto účinků vede k inhibici neontimální hyperplazie, a tudíž k prevenci restenózy.

Farmakokinetika

Maximální hladina paclitaxelu v plazmě naměřená po 10 minutách u prasečím modelu byla 4,6 ng/ml, což je výrazně nižší hodnota, než je myelosupresivní hladina, která je ≥ 85 ng/ml. Po 24 hodinách poklesla hladina paclitaxelu v plazmě na méně než 0,4 ng/ml. Pomocnou látku – kyselinu nordihydroguaiaretickou (NDGA) – nelze detekovat v plazmě (mez stanovitelnosti: 2 ng/ml). Pozorované maximální hodnoty hladin a celkové sérové expozice katétru AngioSculpt®X jsou proto zhruba 50- až 200krát nižší, než jaké jsou hlášené pro farmaceutický paclitaxel (3 h. infuze, příbalový leták Taxol™: T_{1/2} = 12,1 až 20,2 hodin, C_{max} = 2 170 až 3 650 ng/l a AUC = 7 952 až 15 007 ng•h/ml).

Po 10 minutách dosáhla hladina paclitaxelu ve tkáni v cílové lézi 7,1 % nominální dávky léčiva (142 ng/mg). Vrozmězi 1 a 28 dne se hladina ve tkáni stabilizovala na 1,1 % nominální dávky léčiva (15 ng/mg). Střední hodnota koncentrace paclitaxelu v koronárních artériích byla přibližně 10 µm, což je v rámci rozsahu koncentrací paclitaxelu (0,1 až 10 µm/l), u kterých je známo, že inhibují proliferaci buněk hladké svaloviny lidských artérií (Axel a kol., 1997). Pomocná látka – kyselina nordihydroguaiaretická (NDGA) – nebyla ve stěně artérií detekována.

Lékové interakce

Katétr AngioSculpt®X nehodnotily žádné studie posuzující lékové interakce. Proto je v souvislosti s interakcemi s paclitaxelem třeba přehledit návodky k použití všech souběžně podávaných léků. Při použití katétru AngioSculpt®X u pacienta, který užívá lék se známými interakcemi s paclitaxelem, nebo při zahájení lékové terapie u pacienta, který v nedávné době prodělal ošetření katérem AngioSculpt®X, je nutno vzít v úvahu jak místní, tak systémové lékové interakce. Paclitaxel je metabolizován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450 a jedná se o substrát P-glykoproteinu. Činidla, která konkurují s těmito izoenzymy nebo je inhibují, mohou vést ke zvýšené hladině paclitaxelu. Je třeba věnovat pozornost situaci, kdy dochází k podávání paclitaxelu se známými substráty nebo inhibitory izoenzymů CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450, a to zejména tehdy, pokud neexistují spolehlivá klinická data popisující účinky lékových interakcí.

Karcinogenita, genotoxicita a reprodukční toxikologie

Nebyly zveřejněny žádné dlouhodobé studie prováděné u zvířat, u kterých by byl hodnocen karcinogenní potenciál pacilitaxelu. Podobně nejsou k dispozici žádné adekvátní, dobře kontrolované studie účinků pacilitaxelu u těhotných žen a u mužů, kteří mají v úmyslu mít děti. Mechanismus účinku pacilitaxelu se týká zásahu do buněčné proliferace skrze stabilizaci mikrotubulů, což může vést ke snížení počtu chromozomů v průběhu buněčného dělení. Přestože nebyl pacilitaxel mutagenem v Amesově testu ani v testu CHO/HGPRT a salmonelové zkoušce, byl v rámci zkoušek mikrokulturní genotoxicity in vitro a in vivo nepřímý vliv způsobující fragmentaci DNA. U pacilitaxelu byly rovněž hlášeny chromozomální aberace u primárních lidských lymfocytů. Ošetřující lékař musí u katétru AngioSculpt® X zvážit potenciální lékařské přínosy vůči těmto potenciálním genotoxickým a reprodukčním rizikům.

VII. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Možné nežádoucí účinky zahrnují následující, nikoliv však bezvýhradně:

• Smrt • Infarkt (akutní infarkt myokardu) • Úplná okluze léčené koronární artérie • Disekce koronární artérie, perforace, ruptura nebo poškození • Tamponáda perikardu • Žádná/pomalá obnova toku ošetřených cév • Nouzové přeměsty koronární artérie (CABG) • Nouzová perkutánní koronární intervence • Iktus/mrtvice • Pseudoaneuryzma • Opakovaná stenóza dilatovaných cév • Nestabilní angina pectoris • Tromboembolie nebo retence komponent zařízení	• Nepravidelný srdeční rytmus (arytmie, včetně život ohrožujících komorových arytmií) • Závažný nízký (hypotenze) / vysoký (hypertenze) krevní tlak • Spasmus koronárních artérií • Krvácení nebo hematom • Nutnost krevní transfúze • Chirurgická oprava místa vstupu cévy • Tvorba cesty pro tok krve mezi artérií a žilou v tlísle (arteriovenózní fistula) • Lékové reakce, alergické reakce na kontrastní barvivo (kontrastní látku) • Infekce • Alergická reakce na lékový potah
---	--

Mohou existovat jiné potenciální nežádoucí účinky, které jsou v současnosti nepředvídané.

VIII. SHRNUTÍ KLINICKÉ STUDIE

Multicentrická klinická studie poprvé prováděná u člověka DESIGN STUDIE

Studie PATENT-C představovala multicentrické, kontrolované, randomizované, jednou zalepené, prospektivní klinické šetření poprvé prováděné u člověka, které srovnávalo novou alternativu pacilitaxelem potahovaného scoring balóнку AngioSculpt s jinak identickými komerčně dostupnými nepotahovanými balóнками AngioSculpt u pacientů s významnou ($\geq 70\%$) in-stent restenózou nepotahovaného kovového stentu u koronární artérie. Studie hodnotila účinnost, bezpečnost a akutní toleranci pacilitaxelem potahovaných balóníků AngioSculpt v inhibici restenózy nepotahovaných kovových stentů.

Do studie bylo zapááno celkem 61 pacientů na 5 klinických pracovištích: 4 pracoviště v Německu a 1 pracoviště v Brazílii. Třicet tři pacientů bylo randomizováno do skupiny s pacilitaxelem potahovanými balóнками a 28 pacientů bylo randomizováno do kontrolní skupiny s nepotahovaným balóнком. Postup vyžadoval následné kontroly, které zahrnovaly koronární angiografii (srovnávací analýzu), prováděnou 6 měsíců po indexovaném postupu a klinických následných kontrolách ve 30 dnech a 6, 12 a 24 měsíců po indexovaném postupu.

Zaslepená, nezávislá laboratoř prováděla srovnávací analýzu všech potahů pro intervenční postup, všech angiografií pořízených v průběhu 6 měsíců následných kontrol, revascularizace cílové léze až do 6 měsíců následných kontrol a dalších neplánovaných angiografií nebo opakovaných zákroků v době do 6 měsíců. Dále, zaslepená, nezávislá komise pro klinické události (CEC) posuzovala všechna úmrtí; infarkty myokardu, revascularizaci cílové léze a cílové cévy a dále veškerá selhání zařízení.

Primárním cílem pro účinnost bylo demonstrovat sníženou pozdní ztrátu lumina v segmentu ve skupině s potahovaným balóнком v porovnání se skupinou s nepotahovaným balóнком v 6 měsících prostřednictvím srovnávací analýzy. Sekundární cílové parametry zahrnovaly stanovení

procedurální úspěšnosti, hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) v průběhu 6 měsíců a jednotlivých klinických cílových parametrů – smrt, trombóza stentu, infarkt myokardu a koronární revascularizace v průběhu 6 měsíců. Dále byli pacienti sledováni v souvislosti se stejnými jednotlivými klinickými cílovými parametry – smrt, trombóza stentu, infarkt myokardu a koronární revascularizace v průběhu 12 měsíců z důvodu hodnocení dlouhodobé bezpečnosti.

Výsledky byly analyzovány na základě záměru léčit (ITT) a podle protokolu (PP). ITT populace zahrnovala pacienty rozdělené do skupin na základě randomizace bez ohledu na aktuálně podávanou léčbu. Populace PP zahrnovala pacienty rozdělené do skupin na základě randomizace podle aktuálně podávané léčby. Všechny 28 pacientů (a 30 léží) randomizovaných do skupiny bez potaženého balóнку bylo úspěšně léčeno zařízením AngioSculpt a bylo vhodných pro zařazení do analýzy ITT a PP. Protože 3 pacienti ve skupině s potahovaným balóнком nedostali ošetření potahovaným katétre AngioSculpt, 3 ze 33 pacientů a léží v ITT populaci s potahovaným balóнком byly vyloučeny z PP populace, takže v PP populaci zbylo 30 pacientů/léží.

PRIMÁRNÍ CÍLOVÝ PARAMETR ÚČINNOSTI

Pozdní ztráta lumina v 6 měsících

Hodnocení PATENT-C splnilo primární cílový parametr studie pozdní ztráty lumina v segmentu (vypočítán jako rozdíl mezi minimálním průměrem lumina v segmentu po zákroku a v 6 měsících následných kontrol), posuzovaný podle srovnávací analýzy. Pozdní ztráta lumina v 6 měsících u skupiny s nepotahovanými balóнками byla $0,48 \pm 0,51$ pro ITT i PP analýzu ve srovnání s $0,17 \pm 0,40$ ($p = 0,01$) a $0,12 \pm 0,26$ ($p = 0,009$) u ITT a PP skupin s potahovanými balóнками (tabulka 1).

Tabulka 1: Pozdní ztráta lumina v 6 měsících následných kontrol podle srovnávací analýzy QCA (ITT a PP populace)

	Populace	Dostupné léze pro analýzu	Nepotahovaný balónek	Pacilitaxelem potahovaný balónek	hodnota p
Pozdní ztráta lumina v segmentu v mm	ITT	27 nepotahovaných / 27 potahovaných	$0,48 \pm 0,51^*$	$0,17 \pm 0,40^*$	0,01
Pozdní ztráta lumina v segmentu v mm	PP	27 nepotahovaných / 24 potahovaných	$0,48 \pm 0,51^*$	$0,12 \pm 0,26^*$	0,009

* hodnoty představují střední hodnoty $\pm$ SD

SEKUNDÁRNÍ CÍLOVÉ PARAMETRY A PROBIHAJÍCÍ BEZPEČNOSTNÍ PRŮKUM

Procedurální úspěch

Podle protokolu, který určil procedurální úspěšnost jako $< 50\%$ stenózu průměru (podle analýzy centrální laboratoře) a nepřítomnost příhod MACE v průběhu pobytu v nemocnici, byly události u tří pacientů, u kterých nebylo možné přikročit k použití/zavedení katétru AngioSculpt k místu léze, považovány za selhání zařízení, nikoliv za selhání zákroku. Dále, jak uvedl protokol, byla procedurální úspěšnost vypočítána jako počet pacientů, u kterých bylo dosaženo procedurálního úspěchu, vydělen celkovým počtem pacientů ošetřených lékově potaženými zařízením AngioSculpt, 3 pacienti, kteří nebyli zařízením AngioSculpt ošetřeni, byli z výpočtu míry procedurálního úspěchu odebráni. Míra úspěchu byla proto 100 % ve skupině s potahovaným balóнком a 92,6 % ve skupině s nepotahovaným balóнком. Zdroj selhání ve skupině s nepotahovaným balóнком zahrnoval jednoho pacienta, u kterého došlo k příhodě MACE v nemocnici a dalšího pacienta s $> 50\%$ konečnou stenózou průměru podle srovnávací analýzy. Míra úspěchu je znázorněna v tabulce 2.

Tabulka 2: Míra procedurálního úspěchu

Míra procedurálního úspěchu	Nepotahovaný balónek	Pacilitaxelem potahovaný balónek	hodnota p
Míra procedurálního úspěchu, úspěch / celkový počet pacientů ošetřených zařízením AngioSculpt (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Hodnoty představují n (%). * Angiogram pro jednoho pacienta ze skupiny s nepotahovaným balóнком není k dispozici, proto nelze určit procedurální úspěch; proto N = 27 pacientů.

Hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE) do 6 měsíců

Posuzované hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody MACE byly definovány jako kardiální smrt, IM v oblasti cílových cév nebo klinicky

řízené revaskularizace cílové léze (TLR) v průběhu 6 měsíců. Poměry příhod MACE byly vykáskulovány při počtu jednoho typu příhody na pacienta: jakmile pacient splnil podmínky cílového parametru, následující příhody v rámci stejného cílového parametru se pro tohoto pacienta nezapočítávaly. V průběhu 6 měsíců po indexovaném postupu činil souhrnný poměr příhod MACE 32,1 % u skupiny bez potaženého balónku a 6,1 % ve skupině s potažovaným balónkem. Míra výskytu IM v oblasti cílové cévy byla 7,1 % ve skupině s nepotaženým balónkem a nula ve skupině s potažovaným balónkem. Míra výskytu klinické revaskularizace TLR byla 32,1 % ve skupině s nepotaženým balónkem a 3 % ve skupině s potažovaným balónkem. Ve skupině s nepotaženým balónkem nezemřel z kardiálních příčin žádný pacient a ve skupině s potažovaným balónkem došlo ke kardiální smrti u 1 pacienta (3 %). Kardiální smrt u pacientů s potažovaným balónkem byla určena jako sekundární IM jiné než cílové cévy, která byla následkem non-TVR revaskularizace, ke které došlo den před smrtí. V tabulce 3 a 4 je uveden souhrn míry hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) do 6 měsíců po zákroku v ITT a PP populaci.

Tabulka 3: Sekundární cílový parametr hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) v 6 měsících následných kontrol, ITT populace

Výskyt sekundárních cílových parametrů	Nepotažený balónek, N = 28 pacientů	Paclitaxelem potažovaný balónek, N = 33 pacientů	hodnota p
--	-------------------------------------	--	-----------

Jakákoli hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhoda (MACE)	9 (32,1 %)	2 (6,1 %)	0,016
Kardiální smrt	0	1 (3,0 %)	1,0
IM v oblasti cílové cévy	2* (7,1 %)	0	0,21
Klinická revaskularizace TLR	9* (32,1 %)	1 (3,0 %)	0,004

Hodnoty představují n (%). *U jednoho pacienta ve skupině s nepotaženým katétresem se vyskytly dva případy IM v oblasti cílové cévy a jedna revaskularizace TLR, ale podle běžných konvencí je jednou započítán jako dosažení cílového parametru.

Tabulka 4: Sekundární cílový parametr hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) v 6 měsících následných kontrol, PP populace

Výskyt sekundárních cílových parametrů	Nepotažený balónek, N = 28 pacientů	Paclitaxelem potažovaný balónek, N = 30 pacientů	hodnota p
--	-------------------------------------	--	-----------

Jakákoli hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhoda (MACE)	9 (32,1 %)	1 (3,3 %)	0,005
Kardiální smrt	0	1 (3,3 %)	1,0
IM v oblasti cílové cévy	2* (7,1 %)	0	0,23
Klinická revaskularizace TLR	9* (32,1 %)	0	0,0006

Hodnoty představují n (%). *U jednoho pacienta ve skupině s nepotaženým katétresem se vyskytly dva případy IM v oblasti cílové cévy a jedna revaskularizace TLR, ale podle běžných konvencí je jednou započítán jako dosažení cílového parametru.

Jednotlivé klinické cílové parametry do 6 měsíců

Všichni pacienti byli následně sledováni v souvislosti s jednotlivými klinickými cílovými parametry – trombóza stentu (výskyt a časování), smrt (kardiální/nekardiální), IM (v oblasti cílové cévy nebo jakýkoli infarkt) a opakovaná revaskularizace (klinická revaskularizace TLR, klinická revaskularizace TVR, jakákoli revaskularizace) v průběhu 6 měsíců. Míry výskytu jednotlivých klinických cílových parametrů byly vypočítány jedním započítáním jedné události každého typu na pacienta. V žádné ze skupin nebyly případy trombózy stentu. Dále ke kardiální smrti uvedené v předcházející části (příhody MACE v průběhu 6 měsíců) došlo u jednoho pacienta ze skupiny s nepotaženým balónkem k nekardiální smrti (podle ITT a PP analýz). Míry výskytu IM byly v obou skupinách podobné. Míra výskytu klinické revaskularizace TVR byla 35,7 % ve skupině s nepotaženým balónkem, včetně 9 pacientů (32,1 %), kteří rovněž splňovali cílový parametr klinické revaskularizace TLR (ITT a PP). Ve skupině s nepotaženým balónkem došlo u jednoho pacienta ke klinické revaskularizaci TLR (a tudíž rovněž TVR) v ITT analýze. Jelikož tento pacient nebyl zahrnut do PP populace z důvodu, že nebyl ošetřen léčivem potahovaným katétresem AngioSculpt, nedošlo v PP populaci

ve skupině s potažovaným balónkem ke klinické revaskularizaci TVR ani TLR. Míry výskytu jednotlivých klinických cílových parametrů v průběhu 6 měsíců jsou znázorněny v tabulkách 5 a 6, které shrnují události do 12 měsíců.

Jakákoli smrt, jakýkoli infarkt myokardu, koronární revaskularizace a trombóza stentu do 24 měsíců

Přestože se nejednalo o součást formální analýzy sekundárních cílových parametrů, všichni pacienti byli rovněž podrobeni sledování v souvislosti se smrtí, IM, koronární revaskularizací a trombózou stentu po dobu 24 měsíců, které je součástí probíhajícího průzkumu bezpečnosti. Mezi 6. a 12. měsícem následných kontrol jeden pacient ze skupiny s potažovaným balónkem zemřel v souvislosti se sekundárním IM v oblasti cílové cévy a možné velmi pozdní trombózy stentu. Kardiální smrt u tohoto pacienta byla klasifikována jako nesouvisející se zařízením či postupem studie podle hodnocení výzkumného pracovníka, které bylo potvrzeno komisí pro klinické události (CEC). Komise CEC provedla další určení rozhodnutí ohledně možné velmi pozdní trombózy stentu a IM v oblasti cílové cévy jako konzervativní měření, na základě kterého nebyl dostatek zdrojové dokumentace pro vyloučení těchto událostí. Vzhledem k tomu, že došlo k možné trombóze stentu v době > 1 rok po provedení indexovaného postupu (1 rok a 3 dny poté), byla tato událost klasifikována jako velmi pozdní podle souhlasného dokumentu ARC. Protože ale k události došlo v období 12 ±2 měsíců následných kontrol, byla zahrnuta do výpočtu 12měsíční míry výskytu události. Tabulka 5 (ITT) a 6 (PP) shrnují míry výskytu události do 24 měsíců následných kontrol.

Tabulka 5: Posuzovaná smrt, infarkt myokardu, koronární revaskularizace a trombóza stentu do 24 měsíců, ITT populace

Klinická událost cílového parametru	Nepotažený balónek, N = 28 pacientů	(n)*	Paclitaxelem potažovaný balónek, N = 33 pacientů	(n)*	hodnota p
-------------------------------------	-------------------------------------	------	--	------	-----------

Události v průběhu 6 měsíců					
Jakákoli trombóza stentu	0	28	0	33	-
Jakákoli smrt	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Kardiální	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Nekardiální	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Jakýkoli IM	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
IM v oblasti cílové cévy	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
IM jiné než cílové cévy	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Klinická revaskularizace TLR	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
Klinická revaskularizace TLR†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Jakákoli revaskularizace‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05

Události v průběhu 12 měsíců					
Jakákoli trombóza stentu	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Jakákoli smrt	1 (3,6 %)	28	2 (6,3 %)	32	1,0
Kardiální	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Nekardiální	1 (3,6 %)	28	0	31	0,47
Jakýkoli IM	2 (7,4 %)	27	2 (6,3 %)	32	1,0
IM v oblasti cílové cévy	2 (7,4 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,6
IM jiné než cílové cévy	0	27	1 (3,1 %)	32	1,0
Klinická revaskularizace TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,004
Klinická revaskularizace TLR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,0016
Jakákoli revaskularizace‡	12 (44,4 %)	27	7 (21,9 %)	32	0,094

Události v průběhu 24 měsíců					
Jakákoli trombóza stentu	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Jakákoli smrt	1 (3,6 %)	28	3 (9,4 %)	32	0,6
Kardiální	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Nekardiální	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Jakýkoli IM	3 (11,1 %)	27	2 (6,3 %)	32	0,7
IM v oblasti cílové cévy	3 (11,1 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,3
IM jiné než cílové cévy	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Klinická revaskularizace TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,3 %)	30	0,004
Klinická revaskularizace TLR†	10 (37,0 %)	27	2 (6,7 %)	30	0,008
Jakákoli revaskularizace‡	12 (44,4 %)	27	7 (22,6 %)	31	0,097

Hodnoty představují n (%)

* Počet pacientů s dostupnými údaji / v denominátoru pro výpočet.

Například u 12měsíční míry výskytu ve skupině s nepotahovaným balónek jeden pacient zemřel (kardiální událost) před 6 měsíci následných kontrol, proto n = 27, s výjimkou pro jakoukoli/nekardiální smrt, u které n = 28. Pro 12měsíční míry výskytu ve skupině s potahovaným balónek se u jednoho pacienta neprováděly 12měsíční následné kontroly a další pacient zemřel v důsledku kardiální smrti, IM non-TVR oblasti a jakékoli revaskularizace. Proto n = 32 pro tyto parametry a n = 31 pro zbývající parametry.

†TVR zahrnuje TVR / jinou revaskularizaci než TLR a TLR

‡Jakákoli revaskularizace, včetně pacientů s TLR, TVR a jinou revaskularizací než TVR

Tabluka 6: Posuzovaná smrt, infarkt myokardu, koronární revaskularizace a trombóza stentu do 24 měsíců, PP populace

Klinická událost cílového parametru	Nepotahovaný balónek, N = 28 pacientů	(n)*	Paclitaxelem potahovaný balónek, N = 32 pacientů	(n)*	hodnota p
Údállosti v průběhu 6 měsíců					
Jakákoli trombóza stentu	0	28	0	30	-
Jakákoli smrt	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Kardiální	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Nekardiální	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Jakýkoli IM	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
IM v oblasti cílové cévy	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
IM jiné než cílové cévy	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Klinická revaskularizace TLR	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
Klinická revaskularizace TLR†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Jakákoli revaskularizace‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Údállosti v průběhu 12 měsíců					
Jakákoli trombóza stentu	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Jakákoli smrt	1 (3,6 %)	28	2 (6,9 %)	29	1,0
Kardiální	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Nekardiální	1 (3,6 %)	28	0	28	1,0
Jakýkoli IM	2 (7,4 %)	27	2 (6,9 %)	29	1,0
IM v oblasti cílové cévy	2 (7,4 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,6
IM jiné než cílové cévy	0	27	1 (3,5 %)	29	1,0
Klinická revaskularizace TLR	9 (33,3 %)	27	0	28	0,0007
Klinická revaskularizace TLR†	10 (37,0 %)	27	0	28	0,0003
Jakákoli revaskularizace‡	12 (44,4 %)	27	6 (20,7 %)	29	0,09
Údállosti v průběhu 24 měsíců					
Jakákoli trombóza stentu	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Jakákoli smrt	1 (3,6 %)	28	3 (10,3 %)	29	0,6
Kardiální	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Nekardiální	1 (3,6 %)	28	1 (3,7 %)	27	1,0
Jakýkoli IM	3 (11,1 %)	27	2 (6,9 %)	29	0,7
IM v oblasti cílové cévy	3 (11,1 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,4
IM jiné než cílové cévy	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Klinická revaskularizace TLR	9 (33,3 %)	27	0	27	0,002
Klinická revaskularizace TLR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,7 %)	27	0,005
Jakákoli revaskularizace‡	12 (44,4 %)	27	6 (21,4 %)	28	0,09

Hodnoty představují n (%)

* Počet pacientů s dostupnými údaji / v denominátoru pro výpočet. Například u 12měsíční míry výskytu ve skupině s nepotahovaným balónek jeden pacient zemřel (kardiální událost) před 6 měsíci následných kontrol, proto n = 27, s výjimkou pro jakoukoli/nekardiální smrt, u které n = 28. Pro 12měsíční míry výskytu ve skupině s potahovaným balónek se u jednoho pacienta neprováděly 12měsíční následné kontroly a další pacient zemřel v důsledku kardiální smrti, IM non-TVR oblasti a jakékoli revaskularizace. Proto n = 29 pro tyto parametry a n = 28 pro zbývající parametry.

†TVR zahrnuje TVR / jinou revaskularizaci než TLR a TLR

‡Jakákoli revaskularizace, včetně pacientů s TLR, TVR a jinou revaskularizací než TVR

MATERIÁLY POTŘEBNÉ K POUŽITÍ S KATÉREM ANGIOSCULPT®X
VAROVÁNÍ – Používejte pouze jednorázové položky. Neprovádějte sterilizaci ani nepoužívejte opakovaně.

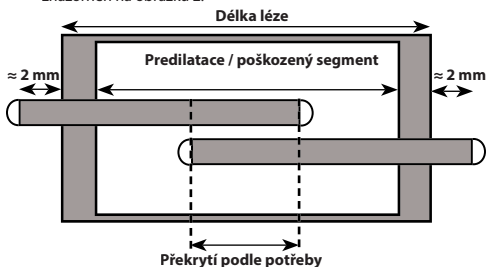
- Femorální, brachiální nebo radiální vodicí katétr (≥ 6F)
- Hemostatický ventil
- Kontrastní látka zředěná v poměru 1:1 ve fyziologickém roztoku
- Sterilní heparinizovaný fyziologický roztok
- Stříkačky 10cc a 20cc na propíchnutí a přípravu balónku
- Nafukovací zařízení (indeflátor)
- 0,014" koronární vodicí drát
- Zavadeč vodicího drátu
- Momentové zařízení vodicího drátu
- Radiografická kontrastní látka
- Manifold (ke sledování tlaku a injekci kontrastní látky), prodlužovací tlakové hadičky

IX. POKYNY K POUŽITÍ

Příprava a použití katétru AngioSculpt®X

Před použitím katétru AngioSculpt®X zkontrolujte pečlivě, zda není katétr poškozen, a jeho celistvost. Katétr nepoužívejte, pokud je zohýbaný, zauzlený, vykazuje chybějící součásti nebo je jinak poškozen. Nepoužívejte, pokud je vnitřní balení otevřeno nebo poškozeno.

- Premedikujte pacienty odpovídající duální antiagregační, antikoagulační léčbou a vazodilatační léčbou koronárních cév v souladu s postupy zařízení u perkutánních koronárních intervencí.
- Před zavedením zařízení vyšetřete koronární angiogram v pohledu, který nejlépe prokazuje cílové léze.
- Umístěte koronární 0,014" vodicí drát podle své volby za cílovou lézi.
- Proveďte predilataci s nepotahovaným standardním balónekem pro PTCA o menší velikosti, než je referenční céva.
- Je-li třeba k ošetření použít více katétrů AngioSculpt®X, postupně použité katetry AngioSculpt®X musejí mít minimální velikost a musejí být umístěny tak, že se balónky podle potřeby překrývají, aby pokryly lézi a okraje predilatovaného segmentu. Katétr AngioSculpt®X má přesahovat přibližně 2 mm proximálně distálně od predilatovaného segmentu. Je třeba dbát, aby katétr nepřesahoval celý dilatovaný segment zbytečně. Příklad je znázorněn na obrázku 2.



Obrázek 2: Balónky jsou vyrobeny ve velikostech, aby se překrývaly podle potřeby, a léze tak byla odpovídajícím způsobem ošetřena

- Pro použití sterilních technik odstraňte katétr AngioSculpt®X náležitě velikostí (≤ 1,0 × referenční průměr cévy (RVD)) ze sterilního obalu a umístěte jej do sterilního pole.
- Upozornění: S balónekem AngioSculpt®X se před použitím musí manipulovat v suchých sterilních rukavicích, kdykoliv je to možné. Je třeba dbát, aby se minimalizoval zbytečný kontakt potahované části balónku katétru AngioSculpt®X během přípravy a zavádění.**
- Odstraňte stylus z lumina vodicího drátu a ochrannou hadičku z balónku.
- Zkontrolujte katétr a ujistěte se, že jsou všechny jeho součásti neporušené.
- Propíchněte lumen vodicího drátu fyziologickým roztokem, přičemž dbejte, aby balónek zůstal suchý.
- Upozornění: Katétr AngioSculpt®X neponořujte do fyziologického roztoku. Vyjměte veškerá zařízení, pokud se jejich balónek dostal před použitím do kontaktu s tekutinami.**

10. Připojte 20cc stříkačku naplněnou 2–3 cc radiokontrastní látky do infilčního portu balónku katétru.
 11. Z lumina balónku katétru odsajte/odstraňte vzduch pomocí 20cc stříkačky naplněné 2–3 cc radiokontrastní látky a ponechte vakuum po dobu 30 sekund.
 12. Z 20cc stříkačky šetrně uvolněte vakuum a odstraňte ji z infilčního portu balónku.
 13. K infilčnímu portu balónku připojte infilční zařízení (indeflátor), naplněné směsí radiokontrastní látky a fyziologického roztoku v poměru 50:50, a vytvořte meniskus. Zamezte, aby se do lumina balónku katétru dostaly vzduchové bubliny.
 14. Odsání proveďte infilčním zařízením za použití vakuu.
POZNÁMKA: Z balónku je třeba před zavedením do těla odstranit vzduch a nahradit jej kontrastní látkou (podle potřeby opakujte kroky 11 – 14).
Upozornění: Aby bylo zajištěné podání léčiva, nikdy katétr AngioSculpt®X nenafukujte před dosažením cílové léze.
 15. Katétr AngioSculpt®X posouvajte přes koronární vodič drát do místa cílové léze.
POZNÁMKA: Při zpětném zavádění katétru do vodičícího drátu je třeba, aby byl katétr podporován takovým způsobem, aby se vodič drát nedostal do kontaktu s balónkem. Katétr AngioSculpt®X neposouvajte vpřed ani jej neretrahujte dále, než kde se nachází měkká část vodičícího drátu. Katétr neposouvajte vpřed ani jej neretrahujte, dokud balónek není zcela vyfouknutý pomocí vakuu. Pokud během manipulace narazíte na odpor, určete jeho příčinu, než budete pokračovat. Upozornění: Aby bylo zajištěno náležité podávání léčiva, katétr AngioSculpt®X je třeba do cílového místa posouvat efektivně a ihned nafouknout. Zajistěte, aby se balónek nafoukával minimálně 30 sekund.
 16. Balónek umístěte do místa léze, zajistěte pokrytí alespoň 2 mm proximálně a distálně za okraje predilatovaného segmentu léze a balónek nafoukněte do náležitého tlaku (viz diagram shody, obsažený v balení výrobku).
 17. Balónek AngioSculpt®X nafukujte podle následujícího doporučeného postupu:
 - 2 atmosféry
 - Zvyšujte tlak huštění o 2 atmosféry každých 10–15 sekund, dokud není dosaženo plného nafouknutí zařízení.
 - Podle uvážení lékaře je možné nafouknout do maximálního tlaku, který je < RBP (jmenovitý destrukční tlak) (s ohledem na odhadovaný průměr nafouknutého zařízení při daném tlaku)
 18. Po dokončení ošetření zařízením vyšetřete koronární angiogram (ve stejném pohledu/pohledech jako v kroku 2) cílové léze.
 19. Chcete-li katétr AngioSculpt®X vyjmout, použijte negativní tlak u infilčního zařízení a potvrďte, že je balónek zcela vyfouknutý. Katétr musí být retrahován pouze pomocí trubicovité hřídele.
POZNÁMKA: Neotáčejte hřídeli katétru o více než 180 stupňů, když je hrot omezen v pohybu. Neotáčejte během použití můstkem (hubem) konektoru typu luer katétru o více než pět (5) otáček. Manipulace s katétre, včetně posouvání a retrakce, je třeba provádět pomocí hřídele katétru.
 20. Zkontrolujte všechny součásti a ujistěte se, že je katétr neporušený. Postupujte podle postupů likvidace biologicky nebezpečných materiálů. Dojde-li k poruše zařízení nebo jsou konstatovány závady při kontrole, propíchněte lumen vodičícího drátu a očistěte vnější povrch katétru fyziologickým roztokem, katétr uskladněte v uzavřeném sáčku na biologicky nebezpečný materiál a kontaktujte společnost Spectranetics nebo oprávněného zástupce pro Evropské společenství ohledně dalších pokynů.
POZNÁMKA: Pokud je to možné, katétr AngioSculpt®X by měl být konečnou léčbou cévy.
 21. Po dokončení všech zákroků vyjměte koronární vodič drát a proveďte koronární angiografii (ve stejném pohledu/pohledech, jako v kroku 2) cílové léze.
 22. Odstraňte všechny katetry a ošetřete všechna místa arteriálního vstupu podle postupů zařízení.
- X. OMEZENÁ ZÁRUKA VÝROBCE**
Výrobce zaručuje, že léčivem potahovaný scoring balónkový katétr pro PTCA AngioSculpt®X je bez vad na materiálu a zpracování,

pokud je použit do data uvedeného jako „Spotřebujte do“ a pokud obal bezprostředně před použitím není otevřený ani poškozený. Odpovědnost výrobce je podle této záruky omezena na výměnu nebo vrácení kupní ceny vadného léčivem potahovaného balónkového katétru pro PTCA AngioSculpt®X. Výrobce nenese odpovědnost za žádné náhodné, zvláštní či následné škody vyplývající z použití léčivem potahovaného balónkového katétru pro PTCA AngioSculpt®X. Poškození léčivem potahovaného balónkového katétru pro PTCA AngioSculpt®X způsobené nesprávným používáním, úpravou, nevhodným skladováním nebo zacházením nebo jakýmkoli jiným nedodržením tohoto návodu k použití tuto omezenou záruku ruší. **TATO OMEZENÁ ZÁRUKA VÝSLOVNĚ NAHAZUJE VŠECHNY OSTATNÍ ZÁRUKY, VYJÁDRĚNÉ ČI PŘEDPOKLÁDANÉ, VČETNĚ PŘEDPOKLÁDANÉ ZÁRUKY OBCHODOVATELNOSTI NEBO VHDNOSTI PRO KONKRÉTNÍ ÚČEL.** Žádná osoba nebo společnost, včetně jakéhokoli autorizovaného zástupce výrobce nebo prodejce, nemá právo rozšiřovat nebo prodlužovat tuto omezenou záruku a jakýkoli zamýšlený pokus tak učinit není u výrobce vymahatelný.

AngioSculpt®X ravimikattega nahka lääviv transluminaalne koronaarangioplastika (PTCA) mõõduballooniga kateeter Kiirvahetatav (RX) manustamissüsteem

Estonian / Eesti

KASUTUSJUHEND

ENNE KASUTAMIST LUGEKE HOOLIKALT KÕIKI JUHISEID. Hoiatuste ja ettevaatusabinõude eiramine võib põhjustada komplikatsioone.

MÄRKUS. Käesolevad juhised kehtivad kõikide ballooni läbimõõdude ja pikkuste kohta.

STERILISUS: steriliseeritud etüleenoksiidgaasiga. **Mittepürogeenne.** Ärge kasutage avatud või kahjustatud pakendi korral.

SISU: üks (1) AngioSculpt®X ravimikattega PTCA mõõduballooniga kateeter. **Hoiustamine:** hoidke kuivas, pimedas ja jahedas kohas.

1. SEADME KIRJELDUS

1. PTCA kateetri kirjeldus

AngioSculpt®X ravimikattega PTCA mõõteballoonkateeter on standardne PTCA-kateeter koos mõõteballooniga distaalse tipu lähedal. Kateetri distaalset tipul on nailonsegust balloon ja nitinoolmõõteelement koos kolme spiraalikuulise vardaga, mis keerduvad ümber ballooni. Toed tekitavad laiendava jõu fokaalselt kontsentreerumist, mis vähendab ballooni libisemist ja abistavad stenoosiliste arterite luminaalselt laienemist. Mõõteballoon on kaetud erilise ainega, mis sisaldab vohamisvastast ravimit paklitakseeli. Ravimikattega mõõteballoon on mõeldud kindlal rõhul kindla läbimõõdu ja pikkuseni paismiseks. Tavalised röntgenkontrastsed markerid aitavad ballooni kitsenemusse asetada.

Joonis 1 kujutab mõõteballooniga kateetri distaalset osa. Ballooni proksimaalne ots on ühendatud ballooni inflatsioonikanaliga.

Toodet tarnitakse kiirvahetatava (RX) manustamissüsteega ja seda on saadaval ballooni diameetritega 2,0 – 3,5 mm, sammuga 0,5 mm ja mõõteballooni pikkustega 10, 15 ja 20 mm. Kateetri pikkus on ligikaudu 137 cm ja see ühildub 0,014-tolliste 6F juhtkateetrite juhttraatidega. Kateeter tarnitakse steriliseerituna ja see on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Joonis 1: AngioSculpt®X ravimikattega PTCA mõõduballooniga kateeter



2. Ravimikatte kirjeldus

Ravimikatte põhineb mittelpolümeersele preparaadil, koosnedes toimeainest paklitakseeliga ja abiainet nördihüdroguareethappes (NDGA). Kateetab mõõduballooni pinda, osa ballooni koosseist ja AngioSculpt®X kateetri mõõdelementi keskmise kontsentratsiooniga pinnal 3 µg/mm². Preparaadi peamine toimeomadus on lasta paklitakseelil inflatsiooni ajal veresoonte seinte kudedesse imenduda.

II. NÄIDUSTUSED

AngioSculpt®X ravimikatega PTCA mooduballoon on mõeldud hemodünaamilise tähtsusega pärgarteri stenoosi raviks, sh stendisisene restenoos südamelihase perfusiooni parandamise eesmärgil.

III. VASTUNÄIDUSTUSED

AngioSculpt®X ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- Pärgarteri kahjustused, mille raviks ei sobi perkutaanne revaskularisatsioon.
- Pärgarteri spasmid märgatava stenoosi puudumisel.
- Pakslitakseeli või pakslitakseelarnaste koostisainete suhtes ülitundlikud patsiendid.
- Patsiendid, kes ei või saada soovitatud trombivastast ja / või antikoagulantravi.
- Rinnaga toitvad, rasedad või rasedust planeerivad naised või isadust planeerivad mehed.

IV. HOIATUSED

- Veresoonte kahjustamise võimaluse vähendamiseks peab täispumbatud kateetri diameeter olema ligikaudu sama veresoone diameetriga proksimaalselt ja distaalselt stenoosi suhtes.
- PTCA patsientidele, kellele ei sobi pärgarteri šunteerimine, vajab hoolikat kaalumist, sh võimalikku hemodünaamilist tuge PTCA ajal, sest sellise patsiendipopulatsiooni ravi kannab endas eriliski.
- Kui kateeter on veresoonekonda viidud, siis tuleb seda käsitseda kvaliteetse fluorskopiilise vaatluse all. Ärge viige kateetrit edasi ega tõmmake tagasi enne, kui ballooni on vaakumi all täiesti õhust tühjendatud. Kui käsitlemisel on tunda takistust, siis selgitage enne jätkamist takistuse põhjus välja.
- Ärge ületage ballooni täitmise ajal nominaalset pumpamissurvet (RBP). RBP põhineb in vitro katsete tulemustel. Vähemalt 99,9 % ballooneidest (usaldusväärsusega 95 %) ei plahvata oma RBP survel või sellest madalamal väärtusel. Rõhu jälgimisseadme kasutamine on soovitatav ülerõhu vältimiseks.
- PTCA tuleb teostada ainult haiglates, kus on võimalik teha kiiresti erakorralist pärgarteri šunteerimist võimaliku kardiovaskulaarse vigastuse või eluohtliku komplikatsiooni korral.
- Kasutage ainult soovitatud ballooni täispumpamise vahendit. Ärge kunagi kasutage õhku ega mis tahes gaasilist vahendit ballooni täispumpamiseks.
- Jätkake AngioSculpt®X kateetrit kasutades ettevaatlikult värskest paigaldatud stendiga. AngioSculpt®X kateetrit ei ole kliinilistes uuringutes testitud stentide järeljätkatavuse ja värskest paigaldatud stentide distaalsete vigastuste suhtes.
- Kasutage seadet enne pakendil toodud aegumiskuupäeva.

V. ETTEVAATUSABINÕUD

- Ärge kaske AngioSculpt®X kateetrit soolalahuse vanni. Sisestamisele eelnev kokkupuude vedelikega võib terapeutilise ravimimanagerimise ohtu seada. Terapeutilise ravimimanagerimise tagamiseks asendage iga seade, mis on enne kasutamist vedelikega kokku puutunud.
- AngioSculpt®X kateetrit tuleb enne kasutamist käsitseda kuivade steriilsete kinnastega kas iganes võimalik. Tuleb jälgida, et AngioSculpt®X kateetri kaetud ballooni osaga oleks ettevalmistamise ja sisestamise ajal minimaalne kokkupuude.
- Terapeutilise ravimimanagerimise tagamiseks toimige järgmiselt:
 - Ärge kunagi pumbake AngioSculpt®X kateetrit täis enne sihtkahjustuseni jõudmist.
 - AngioSculpt®X kateeter tuleb edastada sihtkohta tõhusal viisil (nt ≤ 3 minutit) ja kohe täis pumbata.
- Säilitage ballooni täispuhtud olekut vähemalt 30 sekundit.
- Tuleb teostada vigastuse eeldilatsioon ravimikaeteta standardse PTCA balloniga.
- Viige AngioSculpt®X kateetrit alati edasi ja tõmmake tagasi negatiivse rõhu all. Kus iganes võimalik peaks AngioSculpt®X kateeter olema veresoone lõppravi.
- AngioSculpt®X kateeter on mõeldud ühe patsiendi ühe vigastuse raviks; ärge kasutage AngioSculpt®X kateetrit täiendavate vigastuste laiendamiseks.
- Enne angioplastikat kontrollige kateetrit selle funktsionaalsuse ja ühilduvuse tõendamiseks ja et veenduda, et selle suurus ja pikkus sobivad konkreetse vigastusega, milleks seda kasutatakse.

- AngioSculpt®X kateetrit tohivad kaasutada ainult meedikud, kes on koolitatud nahka läbiva transluminaalse koronaarangioplastika teostamiseks.
- Enne ravi AngioSculpt®X kateetriga, selle ajal ja peale seda tuleb teha asjakohane kahekordne trombivastane, antikoagulandi ja pärgarteri vasodilataatoriga ravi. Trombivastast ravi vähem kui 3 kuud peale ravi AngioSculpt®X kateetriga ei ole uuritud ning esimese inimkatse patsientidele tehti kahekordset trombivastast ravi, mis koosnes aspiriinist koos klopidoogreeli või tiklopidiiniiga vähemalt 3 kuud peale ravi AngioSculpt®X kateetriga.
- Ärge pöörake kateetri vart üle 180 kraadi, kui selle tipp on pingutatud.
- Ärge pöörake kasutamise ajal kateetri libliknõela üle viie (5) pöörde.
- Ärge viige AngioSculpt®X kateetrit edasi ega tõmmake tagasi üle ripneva juhttraadi osa.
- Kateetri käsitlemine, sh edasiviimine ja tagasitõmbamine, tuleb teha hüpotermilisest tüvest kinni hoides.
- Kui kateetri käsitlemisel on tunda ebatahtlik takistust või esineb kahtlus, et juhttraat võib olla keerduks, siis eemaldage ettevaatlikult tervikuna kogu kateetrisüsteemi seade (AngioSculpt®X kateeter ja suunatav juhttraat).
- Kui fluorskopiiline juhtimine näitab, et AngioSculpt®X kateeter on jõudnud juhttraadi lõpust kaugemale, siis tõmmake kateeter tagasi ja laadige enne järjekordset kohaleviimist traat uuesti.
- AngioSculpt®X kateetrit pole soovitat kasutada koos teiste ravimikatega ballooneid ega ravimit elueerivate stentidega, et ravida sama vigastust sama protseduuriga või 90 päeva jooksul. Erinevate ravimide ja meditsiiniseadmete kombinatsioonide toodete ohtust ei ole hinnatud.
- ÄRGE seda seadet steriliseerige korduskasutuse, sest seade ei pruugi siis nõuetekohaselt toimida ning suureneb sobimatust käitlemisest tingitud riskide oht.
- Selle ühekordseks kasutamiseks mõeldud seadme korduv kasutamine võib põhjustada patsiendi tõsiselt vigastusi või surma ning muudab tootja garantii kehtetuks.

VI. RAVIMITEAVE

Toimemehhanism

AngioSculpt®X ravimikatega PTCA mooduballooni kateetri kate sisaldab pakslitakseeli, antiproliferatiivset farmatseutilist toimeainet, mis eriti seob ja stabiliseerib mikrotoobuleid. Blokeerides mikrotoobuleite depolümeerisatsiooni, mõjutab pakslitakseel silelihasrakkude pärssimist ja fibroblastide proliferatsiooni ja migratsiooni, samuti rakulise maatriksi sekretsiooni. Nende mõjude kombinereimise tulemuseks on neointimaalne hüperplasia pärssimine ja seega restenoosi profülaktika.

Farmakokineetika

Maksimaalne pakslitakseeli plasma tase mõõdetuna 10 minutit pärast kodusigade näidisel oli 4,6 ng/mL, oluliselt madalam kui müelosupressiooni tase ≥ 85 ng/mL. Peale 24 tundi langes pakslitakseeli plasma tase madalamale kui 0,4 ng/mL. Plasmas ei tuvastatud abiainet NDGA (LOQ: 2 ng/mL). AngioSculpt®X kateetri täheldatud tippväärtused ja kogu seerumi kokkupuude on seetõttu umbes 50 kuni 200-korda madalamad, kui teadaolevalt farmatseutilisel pakslitakseelil (3 h. infusioon, Taxol™ sissepandav pakend: $T_{1/2} = 12$, kuni 20,2 tundi, $C_{max} = 2170$ kuni 3650 ng/mL; ja $AUC = 7952$ kuni 15007 ng•h/mL). Peale 10 minutit ulatus pakslitakseeli tase koos sihtkahjustust 7,1 % nominaalsest ravimiannusest või 142 ng/mg. Vahemikus 1 ja 28 päeva, stabiliseerus tase koos 1,1 % nominaalsest ravimiannusest või 15 ng/mg. Pakslitakseel keskmine kontsentratsioon pärgarterites on ligikaudu 10, mis on pakslitakseeli kontsentratsiooni vahemikus (0,1 kuni 10 µM/L), mis teadaolevalt inhibeerib inimese arteriaalse silelihasrakkude proliferatsiooni (Axel et al., 1997). Arteriseinas ei tuvastatud abiainet NDGA.

Ravimi kõrvaltoimed

AngioSculpt®X kateetrit ei ole hinnatud eelretsenseeritud ravimi koostoimete uuringutes. Seetõttu tuleb kõigi samaaegsete ravimitearapiate juhiste osas konsulteerida pakslitakseeli koostoime suhtes. Kui kasutatakse AngioSculpt®X kateetrit, kes tarvitab ravimit, mille kõrvaltoime pakslitakseeliga on teada või kui alustatakse ravimitearapiat patsiendiga, kes on hiljuti läbinud ravi AngioSculpt®X kateetriga, siis peab arvestama nii võimalikke lokaalseid kui ka süsteemseid ravimi kõrvaltoimeid. Pakslitakseeli ainevahetus toimub

tsütokroom P450 isoenüümidega CYP2C8 ja CYP3A4 ja see on P-glükoproteiini substraat. Ained, mis konkureerivad või pärsivad neid isoenüüme võivad viia paklitakseeli suurenenu tasemeni. Tuleb olla ettevaatlik, kui manustatakse paklitakseeli koos teadaolevate tsütokroom P450 isoenüümide CYP2C8 ja CYP3A4 substraatide või inhibiitoritega, eriti kui puuduvad usaldusväärsed kliinilised andmed ravimite koostoime mõjude kirjeldamiseks.

Kantserogeneensus, genotoksilisus ja reproduktiivtoksikoloogia

Pole avaldatud pikaajalisi loomkatseid, milles oleks hinnatud paklitakseeli kantserogeenset toimet. Samuti puuduvad piisavalt hästi kontrollitud uuringud paklitakseeli mõjust rasedatele naistele või isadust planeerivatele meestele. Paklitakseeli toime mehhanism hõlmab rakkude proliferatsiooni mikro tubulite stabiliseerimise kauda, mille tulemuseks võib olla kromosoomide kadu rakujagunemise ajal. Kuigi paklitakseel ei olnud Ames testis ega CHO/HGPRT- ja salmonella katses mutageenne, on see kaudne tegevus näidanud põhjustavat DNA killustumist in vitro ja in vivo mikro tuuma genotoksilisuse testides. Paklitakseel on teadaolevalt põhjustanud inimese primaarsestes lümfotsüütides kromosoomide häilbed.

Raviarst peaks kaaluma AngioSculpt®X katetri võimalikke meditsiinilisi kasutegureid nende võimalike genotoksiliste ja reproduktiivtoksiliste ohtude suhtes.

VII. KÕRVALTOIMED

Võimalikud kõrvaltoimed on järgmised, kuid mitte ainult:

• surm; • südamerabandus (äge müokardi infarkt); • ravitud pargarteri täielik oklusioon; • pargarteri dissekteerimine, perforatsioon, rebenemine või vigastus; • perikardi tamponaad; • puuduv/aegaline tagasivool ravitud veresoonde; • erakorraline pargarteri šunteerimine (CABG); • erakorraline perkutaanne koronaarinterventsioon; • CVA/löök; • pseudoaneurüsm; • dilatatsiooniga veresoone restenoos; • ebastabiilne stenokardia; • tromboemboolia või järelejäänud seadme komponendid;	• südame rütmihäired (ärutmiad, sh eluohtlikud ventrikulaarsed ärrütmiad); • väga madal (hüpotensioon)/ kõrge (hüpertensioon) vererõhk; • pargarteri spasm; • verejooks või hematoom; • vereülekande vajadus; • kirurgiline veresoonekonna taastamine; • verevoolu raju loomine kubeme arteri ja veeni vahel (arteriovenöosne fistula); • ravimi reaktsioonid, allergilised reaktsioonid röntgeniuuringute kontrastainetele (kontrastaine); • infektsioon; • allergiline reaktsioon ravimikatte suhtes.
---	---

Võib esineda teisi võimalikke kõrvaltoimeid, mida praegusel hetkel ette ei nähta.

VIII. KLIINILISTE UURINGUTE KOKKUVÕTE
Multi-Center esmakordne kliiniline inimkatse
UURINGU ÜLESEHTUS

PATENT-C oli esimene paljukeskuseline, kontrollitud, randomiseeritud, pime, prospektiivne kliiniline uuring, mis võrdles uut paklitaskseelikatte AngioSculpt mooduballooni teiste muidu sarnaste kaubanduslikult kättesaadavate ilma kättega AngioSculpt ballooneidga märkimisväärselte ($\geq 70\%$) pargarteri paljast metallist stendisisesse restenoosiga patsientidel. Uuring hindas paklitaskseelikatte AngioSculpt ballooneid tõhusust, ohtust ja akusket taluvust paljast metallist stendisisesse (BMS) restenoosi pärssimisel.

Kokku registreeriti viies kliiniliste katsete läbiviimise kohas 61 patsienti. 4 kohta Saksamaal ja 1 koht Brasiilias. Kolmkümmend kolm patsienti randomiseeriti paklitaskseelikattega balloonega ja 28 patsienti randomiseeriti ilma kättega kontrollrühma. Protokollis nõutav järeluuring sisaldas kvantitatiivset koronaarangiograafi (QCA), mis teostatakse 6 kuud peale testprotseduuri ja kliinilist järeluuringut 30 päeva, 6, 12 ja 24 kuud peale testprotseduuri.

Pimesüsteemil, sõltumatu tuumiklabor teostas kõigi filmide QCA analüüsi kõigi menetlusprotseduuridega, kõik 6 kuu järeluuringu angiograafiad, sihtkahjustuse revaskularisatsioonid kuni 6 kuu järeluuringus ning

teised planeerimata kuni 6 kuu angiograafiad või ümbermenetlused. Lisaks määratles pimesüsteemil, sõltumatu kliiniliste sündmuste komitee (CEC) kõik surmad, müokardiinfarktid, sihtkahjustuse ja sihtveresoone revaskularisatsioonid ja seadme rikked.

Esmane tõhususe eesmärk oli näidata segmendisest vähenenud valendiku kadu (LLL) ravimikattega balloonega rühmas võrrelduna kättega rühmaga. 6 kuu pärast QCA analüüsi kohta. Teisesed tulemusnäitajad sisaldasid protseduuriilist edukust, raskeid ebasoosaid kardiaalseid sündmusi (MACE) 6 kuu jooksul ning surma, stendi tromboosi, müokardiinfarkti ja koronaarse revaskularisatsiooni individuaalseid kliinilisi tulemusnäitajaid 6 kuu jooksul. Lisaks jälgiti kõiki patsiente surma, stendi tromboosi, müokardiinfarkti ja koronaarse revaskularisatsiooni samade individuaalseid kliinilisi tulemusnäitajate osas 12 kuu jooksul eesmärgiga hinnata pikaajalist ohtust.

Tulemusi hinnati ravikavatsuse (ITT) ja protkollkohasuse (PP) alusel. ITT populatsioon moodustati patsiendirühmast vastavalt randomiseerimisele, sõltumata tegelikult saadud ravist. PP populatsioon moodustati patsiendirühmast vastavalt randomiseerimisele, sõltumata tegelikult saadud ravist. Kõik ilma kättega rühma randomiseeritud 28 patsienti (ja 30 kahjustust) raviti edukalt ilma kättega AngioSculpt seadmega ja olid kõlblikud ITT ja PP analüüsidesse kaasamiseks. Kuna kättega rühma 3 patsienti ei saanud ravi kättega AngioSculptiga, siis arvati 33 patsiendist ja kahjustusest 3 ITT populatsioonist välja, jättes PP populatsiooni 30 patsienti/kahjustust.

ESMANE TÕHUSUSE TULEMUSNÄITAJA

Hiline valendiku kadu 6. kuul

PATENT-C uuring täitis QCA hinnangul segmendisisesse LLL uuringu esmase tulemusnäitaja (arvutatuna erinevusena segmendisisesse minimaalse valendiku diameetris [MLD] protseduuri järgselt ja 6. kuu järeluuringul). LLL oli 6. kuul kättega balloonis 0,48±0,51 nii ITT kui ka PP analüüsi jaoks võrrelduna kättega ITT ja PP rühmade vastavate näitajatega 0,17±0,40 (p = 0,01) ja 0,12±0,26 (p = 0,009) (tabel 1).

Tabel 1: LLL 6. kuu järeluuringus QCA järgi (ITT ja PP populatsioon)

		Analüüsivast		Katteta	Paklitakseeliga	p-väärtus
		Rahvastik	kättesaadavad kahjustused	balloon	kaetud balloon	
Segmendisene	ITT	27 kättega/	0,48±	0,17±	0,40*	0,01
LLL, mm		27 kättega	0,51*			
Segmendisene	PP	27 kättega/	0,48±	0,12±	0,26*	0,009
LLL, mm		24 kättega	0,51*			

* Keskmised väärtused ±SD

TEISESED TULEMUSNÄITAJAD JA PIDEV OHTUSJÄRELEVALVE

Protseduuriiline edukus

Vastavalt protkollile defineeriti protseduuriiline edukus kui < 50 % diameetriga stenoos (tuumiklabori analüüside põhjal) ja haiglasest kardiovaskulaarse tromboembooliliste sündmuste (MACE) puudumine. Kolme patsiendi juhtu, kellele AngioSculpt katetrit ei saanud haava sisestada/edasi viia, loeti seadme veaks, mitte protseduuriiliseks veaks. Peale selle, kuna protkoll märkis, et protseduuriilise edukuse määra arvutatakse protseduuriilise edukuse saavutanud patsientide arvu jagamisel ravimikattega AngioSculpt seadmega ravitud patsientide koguarvuga, siis need 3 patsienti, keda AngioSculpt seadmega ei ravitud, eemaldati protseduuriilise edukuse määra arvutamisel. Seetõttu oli edukuse määra ravimikattega rühmas 100 % ja kättega balloonega rühmas 92,6 %. Kättega balloonega rühma ebaõnnestumise algpõhjuseks oli üks patsient, kellel esines haiglasine kardiovaskulaarne tromboembooliline sündmus (MACE) ja teine patsient kelle lõplik järelejäänud diameetriga stenoos oli QCA järgi > 50 %. Edukuse määrad on esitatud tabelis 2.

Tabel 2: Protseduuriilise edukuse määra

Protseduuriilise edukuse määra	Katteta balloon	Paklitakseeliga kaetud balloon	p-väärtus
Edukuse määra, edukus/ AngioSculpt seadmega ravitud patsientide koguarv (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Väärtused on n (%), * palja balloonega rühmas ühe patsiendi angiogramm pole kättesaadav, seega ei saa protseduuriilises edukuses kindel olla; seetõttu N = 27 patsienti.

MACE kuni 6 kuud

Määratletud MACE defineeriti kardialse äkksurma, sihtveresoone MI või kliiniliselt juhitud sihtkahjustuse revaskularisatsioonina (TLR)

6 kuu jooksul. MACE määrad arvutati, loendades igat tüüpi sündmust ühe patsiendi kohta: peale patsiendi mingi tulemusnäitaja saavutamist järgnevald sama sündmuse tulemusnäitajaid selle patsiendi kohta ei loendatud. 6 kuu jooksul peale testprotseduuri oli summaarne MACE määr 32,1 % katteta rühmas ja 6,1 % katteta rühmas. Sihtveresoone MI (TV-MI) määr oli katteta rühmas 7,1 % ja katteta rühmas null. Kliiniliselt juhitud TLR määr oli katteta rühmas 32,1 % katteta rühma 3 % võrreldes. Ükski patsient ei surnud katteta rühmas kardiaalsetel põhjustel ja 1 patsiendil (3 %) katteta rühmas esines kardialne äkksurm. Kardialne äkksurm katteta patsientide rühmas määratleti kui teise mitte-sihtveresoone MI, mille põhjustas surmaeelsel päeval tehtud mitte-TVR. Tabel 3 ja tabel 4 võtavad kokku MACE määrad kuni 6 kuud järgnevald protseduure ITT ja PP populatsioonides.

Tabel 3: MACE teise tulemusnäitaja peale 6 kuu järeluurinut, ITT populatsioon

Teise tulemusnäitaja esinemine	Katteta balloon, N= 28 patsienti	Paklitakseeliga kaetud balloon, N= 33 patsienti	p-väärtus
Mis tahes MACE	9 (32,1 %)	2 (6,1 %)	0,016
Kardialne äkksurm	0	1 (3,0 %)	1,0
Sihtveresoonte MI	2* (7,1 %)	0	0,21
Kliiniliselt juhitud TLR	9* (32,1 %)	1 (3,0 %)	0,004

Väärtused on n (%). * Palja ballooni rühmas esines ühel patsiendil kaks TV-MI-d ja üks TLR, kuid loetakse vastavalt tavale ühekordselt tulemusnäitajateni jõudnuks.

Tabel 4: MACE teise tulemusnäitaja peale 6 kuu järeluurinut, PP populatsioon

Teise tulemusnäitaja esinemine	Katteta balloon, N= 28 patsienti	Paklitakseeliga kaetud balloon, N= 30 patsienti	p-väärtus
Mis tahes MACE	9 (32,1 %)	1 (3,3 %)	0,005
Kardialne äkksurm	0	1 (3,3 %)	1,0
Sihtveresoonte MI	2* (7,1 %)	0	0,23
Kliiniliselt juhitud TLR	9* (32,1 %)	0	0,0006

Väärtused on n (%). * Palja ballooni rühmas esines ühel patsiendil kaks TV-MI-d ja üks TLR, kuid loetakse vastavalt tavale ühekordselt tulemusnäitajateni jõudnuks.

Individaalsed kliinilised tulemusnäitajad kuni 6 kuu jooksul

Kõiki patsiente jälgiti stendi tromboosi (esinemine ja ajaline jaotus), surma (kardialne/mitte-kardialne), MI (sihtveresoone või mis tahes nfarkt) ning korduva revaskularisatsiooni (kliiniliselt juhitud TLR, kliiniliselt juhitud TVR, mis tahes revaskularisatsioon) 6 kuu jooksul individuaalselt kliiniliste tulemusnäitajate osas. Individuaalselt kliiniliste tulemusnäitajate määrad arvutati, loendades igat tüüpi sündmust ühe patsiendi kohta ühe korra. Kummaski rühmas ei esinenud stendi tromboosi juhtumeid. Lisaks eelnevas lõigus märgitud kardialsele äkksurmale (MACE 6 kuu jooksul) esines ühel patsiendil palja ballooni rühmas mitte-kardialne surm (ITT ja PP analüüsid). MI määrad olid mõlemas rühmas sarnased. Kliiniliselt juhitud TVR määr oli palja ballooni rühmas 35,7 %, sh 9 patsienti (32,1 %), kes samuti vastasid kliiniliselt juhitud TLR (ITT ja PP) tulemusnäitajatele. Palja ballooni rühmas esines ühel patsiendil kliiniliselt juhitud TLR (ja seetõttu ka TVR) ITT analüüsis. Kuna seadi patsienti ei lisatud PP populatsiooni, põhjuse, et ta ei saanud ravimikattega AngioSculpti, siis mitte kellelgi katteta rühma PP populatsiooni ei esinenud kliiniliselt juhitud TVR või TLR. Individuaalselt kliiniliste tulemusnäitajate määrad 6 kuu jooksul on toodud tabelites 5 ja 6, mis võtavad kokku kuni 12 kuu sündmused.

Kõik surmajuhumid, müokardiinfarkt, pärgarteri revaskularisatsioon ja stendi tromboos kuni 24 kuud

Kuigi mitte teise tulemusnäitaja analüüsi ametliku osana jälgiti kõiki patsiente 24 kuu jooksul surma, MI, pärgarteri revaskularisatsiooni ja stendi tromboosi osana pidevast ohutusjärelvalvest. Jälgimise käigus vahemikus 6 ja 12 kuud suri üks inimene ravimikattega rühmas, teisesel TV-MI ja võimaliku väga hilise stendi tromboosi (ST) tõttu. Selle patsiendi kardialne äkksurm klassifitseeriti uuringu seadme või protseduuri mitte seonduvaks vastavalt uurija hinnangule ning selle kinnitas CEC. CEC tegi täiendav väga hilise võimalik ST ja TV-MI määramise konservatiivse meetmena põhjendusel, et nende sündmuste välistamiseks polnud piisvalt dokumente. Kuna võimalik stendi tromboos esines < 1 aasta peale testprotseduuri (1 aasta ja 3 päeva

hiljem), siis klassifitseeriti see vastavalt ARC konsensusdokumendile väga hiliseks. Ent kuna see oli 1 aasta jooksul 12±2 kuu jälgimise aknas, siis arvati see 12 kuu sündmuse määr arvutamise hulka. Tabel 5 (ITT) ja 6 (PP) võtab kokku kuni 24 kuu jälgimise sündmuste määrad.

Tabel 5. Määratletud surmajuhumid, müokardiinfarkt, pärgarteri revaskularisatsioon ja stendi tromboos kuni 24 kuud, ITT populatsioon

Kliinilise tulemusnäitaja sündmus	Katteta balloon, N= 28 patsienti	(n)*	Paklitakseeliga kaetud balloon, N= 33 patsienti	(n)*	p-väärtus
Sündmused 6 kuu jooksul					
Mis tahes stendi tromboos	0	28	0	33	-
Mis tahes surm	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Kardialne	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Mitte-kardialne	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Mis tahes MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
Sihtveresoonte MI	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
Mitte-sihtveresoonte MI	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Kliiniliselt juhitud TLR	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
Kliiniliselt juhitud TVR†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Mis tahes revaskularisatsioon‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05

Sündmused 12 kuu jooksul					
Mis tahes stendi tromboos	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Mis tahes surm	1 (3,6 %)	28	2 (6,3 %)	32	1,0
Kardialne	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Mitte-kardialne	1 (3,6 %)	28	0	31	0,47
Mis tahes MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,3 %)	32	1,0
Sihtveresoonte MI	2 (7,4 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,6
Mitte-sihtveresoonte MI	0	27	1 (3,1 %)	32	1,0
Kliiniliselt juhitud TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,004
Kliiniliselt juhitud TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,0016
Mis tahes revaskularisatsioon‡	12 (44,4 %)	27	7 (21,9 %)	32	0,094

Sündmused 24 kuu jooksul					
Mis tahes stendi tromboos	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Mis tahes surm	1 (3,6 %)	28	3 (9,4 %)	32	0,6
Kardialne	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Mitte-kardialne	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Mis tahes MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,3 %)	32	0,7
Sihtveresoonte MI	3 (11,1 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,3
Mitte-sihtveresoonte MI	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Kliiniliselt juhitud TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,3 %)	30	0,004
Kliiniliselt juhitud TVR†	10 (37,0 %)	27	2 (6,7 %)	30	0,008
Mis tahes revaskularisatsioon‡	12 (44,4 %)	27	7 (22,6 %)	31	0,097

Väärtused on n (%).

* Saada olevate andmetega patsientide arv/murdarvu nimetajas. Näiteks, 12 kuu määr katteta ballooni rühmas, üks patsient suri (kardialne) enne 6 kuu järeluurinut, seetõttu n = 27 välja arvatud mis tahes/mitte-kardialne surm, mis on n = 28. 12 kuu määr ravimikattega rühmas, ühel patsiendil puudub 12 kuu järeluurinut ja teisel patsiendil kardialne äkksurm, mitte-TV-MI, ja mis tahes revaskularisatsioon; seetõttu n = 32 nende parameetrite korral ja n = 31 ülejäänud parameetrite korral.

†TVR sisaldab TVR/mitte-TLR ja TLR

‡Mis tahes revaskularisatsioon, sh patsiendid koos TLR, TVR, ja mitte-TVR

Tabel 6. Määratletud surmajuhtumid, müokardiinfarkt, pärgarteri revaskularisatsioon ja stendi tromboos kuni 24 kuud, PP populatsioon

Kliinilise tulemusnäitaja sündmus	Katteta ballooni, N= 28 patsienti	(n)*	Paklitakseelig kaetud ballooni, N= 30 patsienti	(n)*	P-väärtus
Sündmused 6 kuu jooksul					
Mis tahes stendi tromboos	0	28	0	30	-
Mis tahes surm	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Kardiaalne	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Mitte-kardiaalne	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Mis tahes MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
Sihtveresoonte MI	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
Mitte-sihtveresoonte MI	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Kliiniliselt juhitud TLR	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
Kliiniliselt juhitud TVR†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Mis tahes revaskularisatsioon‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Sündmused 12 kuu jooksul					
Mis tahes stendi tromboos	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Mis tahes surm	1 (3,6 %)	28	2 (6,9 %)	29	1,0
Kardiaalne	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Mitte-kardiaalne	1 (3,6 %)	28	0	28	1,0
Mis tahes MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,9 %)	29	1,0
Sihtveresoonte MI	2 (7,4 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,6
Mitte-sihtveresoonte MI	0	27	1 (3,5 %)	29	1,0
Kliiniliselt juhitud TLR	9 (33,3 %)	27	0	28	0,0007
Kliiniliselt juhitud TVR†	10 (37,0 %)	27	0	28	0,0003
Mis tahes revaskularisatsioon‡	12 (44,4 %)	27	6 (20,7 %)	29	0,09
Sündmused 24 kuu jooksul					
Mis tahes stendi tromboos	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Mis tahes surm	1 (3,6 %)	28	3 (10,3 %)	29	0,6
Kardiaalne	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Mitte-kardiaalne	1 (3,6 %)	28	1 (3,7 %)	27	1,0
Mis tahes MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,9 %)	29	0,7
Sihtveresoonte MI	3 (11,1 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,4
Mitte-sihtveresoonte MI	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Kliiniliselt juhitud TLR	9 (33,3 %)	27	0	27	0,002
Kliiniliselt juhitud TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,7 %)	27	0,005
Mis tahes revaskularisatsioon‡	12 (44,4 %)	27	6 (21,4 %)	28	0,09

Väärtused on n (%)

* Saada olevate andmetega patsientide arv/murdarvu nimetajas. Näiteks, 12 kuu määrad palja ballooni rühmas, üks patsient suri (kardiaalne) enne 6 kuu järeluuringu, seetõttu n = 27 välja arvatud mis tahes/mitte-kardiaalne surm, mis on n = 28. 12 kuu määrad ravimikattega rühmas, ühel patsiendil puudub 12 kuu järeluuringu ja teisel patsiendil esines kardiaalne akksum, mitte-TV-MI, ja mis tahes revaskularisatsioon; seetõttu n = 29 nende parameetrite korral ja n = 28 ülejäänud parameetrite korral. †TVR sisaldab TVR/mitte-TLR ja TLR

‡Mis tahes revaskularisatsioon, sh patsiendid koos TLR, TVR, ja mitte-TVRI ANGIOSCUPT®X KATEETRI KASUTAMISEKS VAJALIKUD MATERJALID HOIATUS! Kasutage ainult ühekordselt kasutatavaid tooteid. Ärge steriliseerige ega kasutage uuesti.

- Reie, käe või radiaalne juhtkateeter (≥ 6F)
- Hemostaatiline klapp
- Kontrastaine lahjendatud 1:1 füsioloogilise lahusega
- Steriilne hepariniseeritud füsioloogiline lahus
- 10 cm³ ja 20 cm³ süstlad läbipesuks ja ballooni ettevalmistamiseks
- Täitmisseade (indeflaator)
- 0,014" koronaarne juhttraat
- Juhtraadi sisestaja
- Juhtraadi pingutusseade
- Radiograafiline kontrastaine

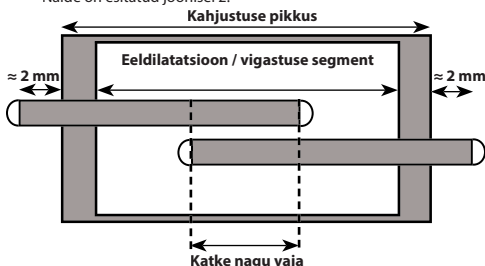
- Kollektor (rõhu jälgimiseks ja kontrastaine süstimiseks), survevooliku pikendus

IX. KASUTUSJUHISED

AngioSculpt®X kateetri ettevalmistamine ja kasutamine

Enne AngioSculpt®X kateetri kasutamist kontrollige seda hoolikalt kahjustuste ja kateetri ühilduvuse suhtes. Ärge kasutage, kui kateeter on sõlmes, keerdus, puuduvate osadega või muul moel kahjustatud. Ärge kasutage, kui sisemine pakend on avatud või kahjustatud.

1. Premedikatsiooniga patsient asjakohase kahekordse trombivastase ravi, antikoagulandi ja pärgarteri vasodilataatoriga raviga kooskõlas perkutaanse koronaarinterventsiooni institutsioonilise protokolliga.
2. Enne seadme kasutamist teostage koronaarangiograafia sihtkahjustust kõige paremini esitlevas vaates.
3. Asetage 0,014" valitud koronaarne juhttraat üle sihtkahjustuste.
4. Teostage vigastuse eeldilatsioon ravimikatteta standardse PTCA ballooni, mis on vastavast veresoonest väiksem.
5. Kui ravi teostamiseks on vaja mitut AngioSculpt®X kateetrit, siis järvesti kasutatavad AngioSculpt®X kateetrid peavad olema minimaalse suurusga ja olema asetatud nii, et ballooniid ulatuksid piisavalt üle, et katta kahjustus ja eeldilatsioonist segmendi piirjooned. AngioSculpt®X kateeter peaks katma ligikaudu 2 mm proksimaalselt ja distaalselt eeldilatsioonist segmendi. Vältida tuleb terve dilatsioonist segmendi mittevajalikku väljavenitamist. Näide on esitatud joonisel 2.



Joonis 2. Ballooni suurus peab vigastuse õigeks raviks katma ainult nii, palju kui vaja

6. Eemaldage õige suurusga (≤ 1,0 x vastava veresoone diameeter (RVD)) AngioSculpt®X kateeter steriilselt tehnikat kasutades steriilselt pakendist ja asetage steriliseeritud alale.
7. Ettevaatust! AngioSculpt®X kateetrit tuleb enne kasutamist käsitada kuivade steriilsete kinnastega kus iganes võimalik. Tuleb jälgida, et AngioSculpt®X kateetri kaetud ballooni osaga oleks ettevalmistamise ja sisestamise ajal minimaalne mittevajalik kokkupuude.
8. Eemaldage juhttraadi valendikult stilet ja ballooni kaitsehüls.
9. Kontrollige kateetrit, et veenduda kõigi osade puutumatusest.
10. Ühtke juhttraadi valendikku füsioloogilise lahusega, jälgides, et balloon jääks kuivaks.
11. Ettevaatust! Ärge kastke AngioSculpt®X kateetrit füsioloogilise lahuse vanni. Eemaldage kõik seadmed, kui nende ballooni on enne kasutamist vedelikega kokku puutunud.
12. Kinnitage 20 ml süstal, mis on täidetud 2–3 ml kontrastainega, kateetri ballooni täitmise pordi külge.
13. Aspireerige/eemaldage õhk kateetri ballooni valendikust, kasutades 20 ml süstalt, mis on täidetud 2–3 ml kontrastainega ja jätke 30 sekundiks vaakumisse.
14. Eemaldage vaakum õrnalt 20 ml süstlast ja eemaldage see ballooni täitmise pordist.
15. Kinnitage 50:50 ml radiograafilise kontrastaine ja füsioloogilise lahuse seguga täidetud täitmisseade (indeflaator) meniski loomise abil ballooni täitmise pordi külge. Vältige mullide sisenemist kateetri ballooni valendikku.

14. Aspireerige täitmisseadme abil, jättes vaakumi sisse.
MÄRKUS. Enne kehase sisestamist (vajadusel korrake sammum 11–14) tuleb kogu õhk ballooni eemaldada ja kontrastainega asendada.
Ettevaatust! Terapeutilise ravimivanustamise tagamiseks ärge kunagi täitke AngioSculpt®X kateetrit enne sihtkajustuseni jõudmist.
15. Edastage AngioSculpt®X kateeter üle koronaarse juhttraadi sihtkajustuseni.
MÄRKUS. Kateetri juhttraadile tagasi laadimisel tuleb kateetrit toetada, veendudes, et juhttraat ei puutuks ballooni kokku. Ärge viige AngioSculpt®X kateetrit edasi ega tõmmake tagasi üle ripneva juhttraadi osa. Ärge viige kateetrit edasi ega tõmmake tagasi enne, kui balloon on vaakumi all täiesti õhust tühjendatud. Kui käsitlemisel on tunda takistust, siis selgitage enne jätkamist takistuse põhjus välja.
Ettevaatust! Õige ravimivanustamise tagamiseks tuleb AngioSculpt®X kateeter edastada sihtkohta tühjal viisil ja kohe täita. Säilitage ballooni täispuhtud olekut vähemalt 30 sekundit.
16. Asetage kahjustusele vastav balloon, mis katab vähemalt 2 mm proksiimaalselt ja distaalselt üle vigastuse eeldilatsioonipiirjoonend ning täitke balloon õige rõhuni (vt tootepakendis sisalduvat vastavustabelit).
17. Täitke AngioSculpt®X balloon vastavalt järgmisele soovitatud protokollile:
- 2 atmosfääri
 - Suurendage täiterõhku 2 atmosfääri võrra iga 10–15 sekundi pärast, kuni saavutate seadme täieliku täitumise
 - Võib täita maksimaalselt rõhuni, mis on < RBP arsti äranägemisel (pidades silmas antud rõhu juures seadme hinnangulist täidetud diameetrit)
18. Teostage sihtvigastusest koronaarangiograafia (sama(de)s vaa(de) tes nagu sammus 2), järgides väljakujunenud seadme kasutamist.
19. AngioSculpt®X kateetri eemaldamiseks rakendage täiteseadmele negatiivset rõhku ja veenduge, kas balloon on täiesti õhust tühjendatud. Kateetrit tohib tagasi tõmmata ainult hüpotermilisest varrest kinni hoides.
- MÄRKUS.** Ärge pöörake kateetri vart üle 180 kraadi, kui selle tipp on pingutatud. Ärge pöörake kasutamise ajal kateetri libliknõela üle viie (5) pöörde. Kateetri käsitlemine, sh edasi viimine ja tagasitõmbamine, tuleb teha kateetri varrest kinni hoides.
20. Kontrollige kõiki osi, et veenduda kateetri puutumatusest. Järgige biohooltlike jäätmete käitlemise institutsioonilisi protseduure. Kui ilmneb seadme rike või kontrolli käigus avastatakse defekte, siis uhtke juhttraadi valendik ja puhastage kateetri välispind füsioloogilise lahusega, hoiustage kateeter pitseeritud biohooltlike jäätmete kotti ja võtke edasisteks juhisteks ühendust ettevõttega Spectranetics või EU volitatud esindajaga.
- MÄRKUS.** Kus iganes võimalik peaks AngioSculpt®X kateeter olema veresoone lõppravi.
21. Eemaldage koronaarne juhttraat ja teostage sihtvigastusest koronaarangiograafia (sama(de)s vaa(de) tes nagu sammus 2), järgides väljakujunenud seadme kasutamist.
22. Eemaldage kõik kateetrid ja korraldage arteriaalne juurdepääsukoht vastavalt institutsioonilisele protokollile.

X. TOOTJA PIIRATUD VASTUTUS

Tootja garanteerib, et AngioSculpt®X ravimikattega PTCA mooduballooniaga kateetris e ei ole materjali ja konstruktsiooni defekte, kui seda kasutatakse enne märgitud „Kasutada enne“ kuupäeva möödumist ning kui pakend on vahetult enne kasutamist avamata ja kahjustamata. Tootja vastutus selle garantii raames piirub defektse AngioSculpt®X ravimikattega PTCA väljavahetamise või ostuhinna tagasimaksmisega. Tootja ei vastuta AngioSculpt®X ravimikattega PTCA kasutamisest tulenevate mis tahes ettenägematute, eri- ega kaudsete kahjude eest. AngioSculpt®X ravimikattega PTCA väärkasutamist, muutmist, vales hoiustamisest või käsitlemisest või kasutusjuhendi mittetäielikusest tulenevad kahjustused muudavad selle piiratud garantii kehtetuks. **PIIRATUD GARANTII ASENDAB SELGESÕNALISELT KÕIK MUUD OTSESED VÕI KAUDSED GARANTIID,**

SEALHULGAS KAUDSE GARANTII SEADME KAUBANDUSLIKKUSE VÕI KONKREETSEKS EESMÄRGIKS SOBIVUSE KOHTA. Ühelgi isikul ega asutusel, sh tootja volitatud esindajal ega edasimüüjal, ei ole voli seda piiratud garantiid pikendada ega laiendada ning mis tahes võimalikud katsed seda teha ei ole tootja suhtes jõustatavad.

AngioSculpt®X gügyeszervonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter gyorscsérés (Rapid Exchange, RX) behelyező rendszerrel

Hungarian / Magyar HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLAT ELŐTT FIGYELMESEN OLVASSA VÉGIG AZ ÖSSZES HASZNÁLATI UTASÍTÁST. A FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÖVINTELMEK FIGYELMEN KÍVÜL HAGYÁSA SZÖVŐDMÉNYEKET EREDMÉNYEZHET!
MEGJEGYZÉS: A jelen utasítások minden ballonátmérő és ballonhosszúság esetében érvényesek.

STERIL: Etilén-oxid gázzal sterilizálva. **Nem pirogén.** Használata tilos, ha a csomagolást felbontották, vagy ha az megsérült!

TARTALOM: Egy (1) darab AngioSculpt®X gügyeszervonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter.

TÁROLÁS: Száraz, sötét és hűvös helyen tárolandó.

I. AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA

1. A percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) katéter leírása

Az AngioSculpt®X gügyeszervonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter szabványos PTCA katéter, amelynek a disztális vége közelében hornyoló ballon helyezkedik el. A katéter disztális végén szokványos nejlonkeverék anyagú ballon és egy nitinolból készült, a ballon köré spirál alakban csavaródó három merevítőszálal rendelkező hornyoló elem helyezkedik el. A merevítőszálak a tágitó erőt fókuszpontokban koncentrállják; ez segít megelőzni a ballon elcsúszását és kitágítani a beszűkült artériák lumenét. A hornyoló ballont konkrétan erre a célra kifejlesztett készítmény borítja, amely paclitaxel, egy antiproliferatív gyógyszer tartalmaz. A gügyeszervonatos hornyoló ballon tervezése szerint egy előre meghatározott átmérőre és hosszúságra tágul egy előre meghatározott nyomáson. Hagyományos sugárfogó markerek segítik a ballon elhelyezését a szűkületen át.

Az 1. ábra a katéter disztális részét mutatja a hornyoló ballonnal. A ballon proximális része egy ballonfelfújó csatornához csatlakozik. A termék gyorscsérés (rapid exchange, RX) behelyezőrendszerrel kerül forgalmazásra, 0,5 mm-es egységenként növekvő, 2,0 – 3,5 mm-es tartományon belüli átmérővel és 10, 15 és 20 mm-es hornyolóballon-hosszúságokkal. A katéter hosszúsága körülbelül 137 cm, és 0,35 mm (0,014 hüvelykes) vezetődróttal és 6 F méretű vezetőkatéterekkel kompatibilis. A katéter sterilén kerül forgalmazásra, és kizárólag egyszeri használatra szolgál.

1. ábra: Az AngioSculpt®X gügyeszervonatos PTCA hornyoló ballonkatéter disztális része



2. A gügyeszervonaton leírása

A gügyeszervonaton nem polimer alapú készítmény, amelynek aktív gyógyszerhatóanyaga a paclitaxel, segédanyaga pedig a nordihidrogyajarétsav (nordihydroguajaretic acid, NDGA). A bevontat a ballon munkafelületét, a ballon elköpusodó végeinek egy részét, továbbá az AngioSculpt®X katéter hornyoló elemét borítja 3 µg/mm² átlagos felszíni koncentrációval. A készítmény legfontosabb funkcionális jellemzője az, hogy lehetővé teszi a paclitaxel érfalszövetbe való kibocsátását a ballon felfújása közben.

II. JAVALLATOK

Az AngioSculpt®X gyógyszerbevonatos PTCA hornyoló katéter a hemodinamikai szempontból jelentős coronariaartéria-szűkület kezelésére javallott, ideértve a sztenten belüli újból kialakuló szűkületet is, a vér szivizomba való áramlásának javítása érdekében.

III. ELLENJAVALLATOK

Az AngioSculpt®X katétert nem szabad alkalmazni a következő esetekben:

- a percutan revaszkularizációs kezelésre alkalmatlan coronariaartéria-lézióakra;
- jelentős szűkület hiányában fellépő coronariaartéria-görcs esetén;
- a paclitaxellal vagy a vele rokon vegyületekkel szembeni ismert túlérzékenységet mutató betegek esetében;
- olyan betegek esetében, akik nem kaphatják a javasolt thrombocytagátló és/vagy alvadásgátló terápiát;
- szoptató, terhes vagy terhességet tervező nők, illetve gyermeket nemzeni tervező férfiak esetében.

IV. FIGYELMEZTETÉSEK

- Az ér sérülésének lehetőségét csökkentendő, a ballon átmérője felfújott állapotban közelítse meg a szűkületől közvetlenül proximálisan és disztálisan elhelyezkedő ér átmérőjét.
- A coronariaartéria-bypass graft műtetre nem alkalmas betegeknek gondoskodni kell mérlegelni a percutan transluminális coronaria-angioplasztikát, többek között a műtét közbeni hemodinamikai támogatást, mivel ebben a betegpopulációban a kezelés különleges kockázattal jár.
- Ahol a katéter érintkezik az érrendszerrel, kiváló minőségű fluoroszkópiás megfigyelés mellett kell azt mozgatni. Tilos a katétert előretolni vagy visszahúzni, kivéve ha a ballon vákuummal teljes mértékben leeresztésre került! Ha a katéter mozgatása közben ellenállásba ütközik, a továbbhaladás előtt állapítsa meg annak okát.
- A ballon felfújása közben nem szabad túllépni a névleges felhasadási nyomást (rated burst pressure, RBP)! A névleges felhasadási nyomási értéket in vitro tesztlelssel állapították meg. A ballonok legalább 99,9%-a (95%-os konfidenciával) nem hasad fel a névleges felhasadási értékekkel meg nem haladó nyomáson. A túlnyomási állapot elkerülése érdekében javasolt egy nyomásmérő eszköz használata.
- Percutan transluminális coronaria-angioplasztikát csak olyan kórházban szabad végezni, ahol gyorsan tudnak coronariaartéria-bypass graft műtétet végezni, amennyiben esetleges szív- és érrendszeri sérülés vagy életveszélyes szövődemény lépne fel.
- Kizárólag a javasolt ballonfeltöltő közeget szabad használni! Soha nem szabad légernű közeget használni a ballon felfújására!
- Az AngioSculpt®X katéter üjonnan elhelyezett sztenten át való mozgatása közben óvatosan kell eljárni. Az AngioSculpt®X katétereket nem tesztelték klinikai vizsgálatokban sztentek utólagos tágitásához vagy üjonnan elhelyezett sztentektől disztálisan elhelyezkedő léziók esetében való alkalmazásra vonatkozóan.
- Az eszközt a csomagolásán feltüntetett lejárati időn belül kell felhasználni.

V. ÖVINTÉLMÉK

- Ne merítse az AngioSculpt®X katétert fiziológiás sóoldatba! Ha a katéter behelyezése előtt folyadékokkal érintkezik, ez veszélyeztetheti a terápiás gyógyszer leadását. A terápiás gyógyszer leadásának biztosítása érdekében le kell cserélni minden olyan eszközt, amely felhasználása előtt folyadékokkal érintkezett.
- Az AngioSculpt®X katétert használat előtt száraz, steril kesztyűvel viselve kell kezelni. Óvatossággal kell eljárni annak érdekében, hogy minimális mértékű legyen az AngioSculpt®X katéter bevonatos ballon részével való érintkezés a katéter előkészítése és behelyezése közben.
- A terápiás gyógyszer leadásának biztosítása érdekében:
 - az AngioSculpt®X katétert soha nem szabad a céllezio elérése előtt felfújni!
 - az AngioSculpt®X katétert hatékonyan (azaz ≤ 3 perc alatt) kell a célhelyhez előretolni, majd azonnal fel kell fújni.
- A ballont legalább 30 másodpercig felfújott állapotban kell tartani.

- A lézió bevonat nélküli, szabványos PTCA katéterrel előzetes tágitást kell végezni.
- Az AngioSculpt®X katétert mindig annak negatív nyomás alatti állapotában kell előretolni, illetve visszahúzni. Amikor csak lehetséges, az AngioSculpt®X katéter legyen az éren alkalmazott legutolsó terápiás kezelés.
- Az AngioSculpt®X katéter egyetlen betegben, egyetlen lézió kezelésére szolgál. Tilos az AngioSculpt®X katétert más léziók tágitására használni!
- Angioplasztika előtt ellenőrizze a katétert, hogy meggyőződjön annak megfelelő működéséről és épségéről, valamint győződjék meg arról is, hogy a katéter mérete és hosszúsága megfelelő-e az adott lézióhoz, amelyhez azt felhasználni készül.
- Az AngioSculpt®X katétert kizárólag a percutan transluminális coronaria-angioplasztika végzésében képzett orvos használja!
- Megfelelő kettős thrombocytagátló, alvadásgátló, továbbá koszorúérátgító terápiát kell alkalmazni az AngioSculpt®X katéterrel történő kezelés előtt, alatt és után. Az AngioSculpt®X katéterrel történő kezelést követően 3 hónapnál rövidebb ideig alkalmazott thrombocytagátló terápiás kezelést nem tanulmányoztak, és az eszköz emberekben való alkalmazásának első vizsgálatában a betegek az AngioSculpt®X katéteres kezelést követően legalább 3 hónapig kettős thrombocytagátló terápiában részesültek, amely aspirinből, valamint vagy klopidozgreből, vagy tiklopidinből áll.
- Ne fordítsa el a katéter szárát 180 fokon túl, amikor a katéter csúcsa csak korlátozottan tud mozogni!
- Használhat közben a katéter luer-csatlakozóját ne fordítsa el öt (5) fordulatnál túl!
- Az AngioSculpt®X katétert ne tolja előre, illetve ne húzza vissza a vezetődrótot erényet része fölött!
- A katéter mozgását, így az előretolását és a visszahúzását egyaránt a hupytube cső megfogásával kell végezni.
- Ha a katéter mozgatása közben szokatlan ellenállásba ütközik, vagy ha felmerül a gyanú, hogy a vezetődrótot megtört, óvatosan, egy darabban vegye ki az egész katéterrendszert (az AngioSculpt®X katétert és az irányítható vezetődrótot).
- Ha a fluoroszkópiás megfigyelés azt mutatja, hogy az AngioSculpt®X katéter túlhaladt a vezetődrótot végén, vissza kell húzni a katétert, és az újbóli előrehaladás előtt újra be kell helyezni a vezetődrótot.
- Nem javasolt az AngioSculpt®X katéter más gyógyszerbevonatos ballonokkal vagy gyógyszerkibocsátó sztentekkel való együttes alkalmazása ugyanazon lézió kezelésére ugyanazon eljárás keretében, avagy 90 napon belül. A különböző gyógyszer-eszköz termékek kombinációinak biztonságossága nem került értékelésre.
- TILOS ezt az eszközt újratereizálni vagy újból felhasználni, mivel e cselekmények veszélyeztethetik az eszköz teljesítményét, illetve megnövelhetik a keresztfertőzés kockázatát a nem megfelelő újrafeldolgozás következtében!
- Ennek az egyszer használatos eszköznek az újbóli felhasználása a beteg súlyos sérüléséhez vagy halálához vezethet, és érvényteleníti a gyártó jótállását.

VI. INFORMÁCIÓK A GYÓGYSZERROL

Hatásmechanizmus

Az AngioSculpt®X gyógyszerbevonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter bevonata paclitaxelt, egy antiproliferatív hatóanyagot tartalmaz, amely specifikusan kötődik a mikrocsovecskékhez, és stabilizálja azokat. A mikrocsovecskék depolimerizációjának blokkolásával a paclitaxel legátolja a simaizomszövetek és fibroblasztok szaporodását és elvárandórlását, csökkenti, mint az extracelluláris mátrix kiválasztódását. E hatások kombinációja a neointima hiperpláziájának gátlását eredményezi, és ezáltal megelőzi a szűkület újbóli kialakulását.

Farmakokinetika

A paclitaxel maximális plazmakoncentrációja 10 perc után a sertes modellben 4,6 ng/ml volt, ami jelentősen alacsonyabb, mint a ≥ 85 ng/ml-es myeloszuppressziós koncentráció. 24 óra után a paclitaxel plazmakoncentrációja kevesebb mint 0,4 ng/ml alá süllyedt. A nordihidro-gvajarétsav (nordihydroguaiaretic acid, NDGA) segédanyag nem volt kimutatható a plazmában (meghatározási határ (limit of quantitation, LOQ): Az AngioSculpt®X katéterből származó paclitaxel megfigyelt szérumbeli expozíciós csúcs- és összkoncentrációja ezért körülbelül 50–200-szor alacsonyabb a közvetlen gyógyszeralkalmazásból származó paclitaxelénél (3 óran át adott Taxol®-infúzió esetén; a „Betegtájékoztató”-ból: T1/2 = 12,1–20,2 óra, Cmax = 2170–3650 ng/ml, és AUC = 7952–15 007 ng•tömeg/ml).

10 perc elteltével a paclitaxel szöveti koncentrációja a célállónál elérte a névleges gyógyszeradag 7,1%-át, azaz 142 ng/mg-ot. Az 1. és a 28. nap között a szöveti koncentráció stabilizálódott a névleges gyógyszeradag 1,1%-ánál, azaz 15 ng/mg-nál. A paclitaxel átkagkoncentrációja a szívkoronariateriákban körülbelül 10 μ M volt, ami a paclitaxel azon koncentrációtartományán (0,1–10 μ M/l) belül van, amelyről tudott, hogy gátolja a humán verőri simaizomsejtek szaporodását (Axel és társai, 1997). A nordihidro-gvajarétsav (nordihydroguaiaretic acid, NDGA) segédanyag nem volt kimutatható az artériafalban.

Gyógyszerkölsönhatások

Az AngioSculpt®X katétert nem értékelték szakmai bírálatnak alávetett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokban. Tehát minden egyidejűleg alkalmazott gyógyszerterápia használati utasításában ellenőrizni kell a paclitaxellel való esetleges kölsönhatásokat. Az AngioSculpt®X katéter olyan gyógyszerrel folytatott kezelés alatt álló betegen történő alkalmazásakor, amely ismert kölsönhatásba lép a paclitaxellel, illetve AngioSculpt®X katéterrel való kezelésben nemrég részesült betegek esetében indított gyógyszerterápia esetén figyelembe kell venni mind a helyi, mind a szisztémás kölsönhatások lehetőségét. A paclitaxelt a P450 citokróm CYP2C8 és CYP3A4 izoenzimjei metabolizálják, és a P-glikoprotein egy szubsztátja. Az ezekkel az izoenzimekkel versenyző, illetve azokat gátló hatóanyagok megemelkedett paclitaxel-koncentrációkat eredményezhetnek. Óvatossággal kell eljárni a paclitaxel és a P450 citokróm CYP2C8 és CYP3A4 izoenzimjeinek ismert szubsztátjai vagy inhibitorai együttes alkalmazásakor, különösen amikor nem állnak rendelkezésre megbízható klinikai adatok a gyógyszerkölsönhatások következményeinek leírására.

Karcinogenitás, genotoxicitás és reprodukív toxikológia

Nem voltak közzé eredményeket olyan, állatokon végzett hosszú távú kísérletekről, amelyekben a paclitaxelben rejlő karcinogén hatást értékelték volna. Ehhez hasonlóan nem állnak rendelkezésre elegendő és megfelelően kontrollált vizsgálati eredmények a paclitaxel terhes nőre vagy gyermekeket nemzeni szándékozó férfiakra gyakorolt hatásáról. A paclitaxel hatásmechanizmusa a sejtszaporodásnak a mikrosövecskék stabilizálása révén történő gátlásával jár, ami kromoszóma-vesztéset eredményezhet a sejtosztódás során. Habár a paclitaxel nem mutatkozott mutagénnek az Ames-tesztben vagy a kínaihörség-petéfészék/hipoxanthin-guanin-foszforibozil-transzferáz (Chinese hamster ovary/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase, CHO/HGPRT) génmutációs assay-ben és a szalmonella-vizsgálatban, erről a közvetett hatásáról kimutatták, hogy DNS-szétválasztást okoz a mikroszejtmag in vitro és in vivo genotoxicitási vizsgálatokban. A paclitaxelről azt is jelentették, hogy kromoszóma-elválásokat okoz elsősorban humán limfocitákban.

A kezelőorvosnak az AngioSculpt®X katéter nyújtotta lehetséges gyógyászati előnyöket ezekkel a potenciális genotoxikus és reprodukív kockázatokkal szemben kell mérlegelnie.

VII. NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK

A lehetséges nemkívánatos hatások a teljesség igénye nélkül a következőket foglalják magukban:

• halál; • szívroham (akut miocardiális infarktus); • a kezelt szívkoronariateriára teljes elzáródása; • a szívkoronariateriára disszekciója, perforációja, átszakadása vagy megsérülése; • szivburok-tamponád; • lassú újbóli áramlás vagy annak hiánya a kezelt érben; • sürgősségi coronariaarteriá-bypass grafting eljárás (coronary artery bypass grafting, CABG) szükségessé válik; • sürgősségi percutan szívkoronariáris beavatkozás szükségessé válik; • cerebrovascularis baleset (cerebrovascular accident, CVA)/ agyi érkatasztrófa (sztrók); • álaaneurizma; • a kitágított ér újbóli elzáródása; • instabil angina; • tromboembólia vagy az eszköz összetevőinek a betegen maradása;	• rendszertelen szívritmus (arrhythmia, köztük életveszélyes kamrai arrhythmia); • súlyosan alacsony vérnyomás (hypotonia)/magas vérnyomás (hypertonia); • a coronariaarteria görcse; • vérzés vagy véromlens; • vértörömlés szükségessé válik; • a vaszkuláris behatolási hely sebészi javításának szükségessé válik; • az artéria és a lágyéki véna között véráramlási útval létrejött (arteriovenosus fistula); • gyógyszerreakciók, allergiás reakciók a röntgenhez használt festékre (kontrasztanyagokra); • fertőzés; • allergiás reakciók a gyógyszerbevonatra.
--	--

Egyéb lehetséges nemkívánatos események is előfordulhatnak, amelyeket jelenleg nem látunk előre.

VIII. KLINIKAI VIZSGÁLATI ÖSSZEFOGLALÓ

Egy többközpontú, emberi alanyokkal első ízben megtartott klinikai vizsgálat

A VIZSGÁLAT ELRENDEZÉSE

A PATENT-C vizsgálat embereken első ízben megtartott, többközpontú, kontrollós, randomizált, egyszeres vak, prospektív klinikai vizsgálat volt, amely az újfajta paclitaxel-bevonatú AngioSculpt® hornyoló ballonokat hasonlított össze a bevonat nélküli, de velük egyébként azonos, kereskedelmiileg kapható AngioSculpt® ballonokkal szívkoronariateriába ültetett burkolatlan fém sztenten belüli jelentős ($\geq 70\%$ -os) újból kialakult szűkületet tapasztalt betegek részvételével. A vizsgálat a paclitaxellel bevont AngioSculpt® ballonok hatásosságát, biztonságosságát és akut tolerálhatóságát értékelte a burkolatlan fém sztentekben (bare metal stent, BMS) előforduló restenosis, azaz újonnan kialakuló szűkületek kezelésére való alkalmazásuk során.

A vizsgálatba összesen 61 beteget vontak be öt klinikai vizsgálóhelyen: 4 vizsgálóhelyen Németországban és 1 vizsgálóhelyen Braziliában. 33 beteget randomizáltak a paclitaxel-bevonatú ballonok alkalmazására, és 28 beteget a bevonat nélküli csoportba. A protokoll által megkövetelt utánkövetés egyrészt kvantitatív coronaria-angiográfiát (quantitative coronary angiography, QCA) foglalt magában, amelyre az indexeljárás végrehajtása után 6 hónappal került sor, valamint klinikai kontrollvizsgálatokat az indexeljárás végrehajtása után 30 nappal, továbbá 6, 12 és 24 hónappal.

Egy a kódolt adatokat nem ismerő, független központi laboratórium végezte a kvantitatív coronaria-angiográfiát (quantitative coronary angiography, QCA) elemzést a beavatkozási eljárás során készült összes filmfelvételen, a 6 hónapos utánkövetés során készített angiográfiás felvételeken, a céllezió 6 hónapos utánkövetési időszakban történt revaszkularizációja esetén készült felvételeken, valamint a legfeljebb 6 hónapos utánkövetési időszakban készült minden más beütemezetlen angiográfiával, továbbá minden más újbóli beavatkozás közben készült felvételeken. Ezen felül egy a kódolt adatokat nem ismerő, független, Klinikai Eseményeket Elbíráló Bizottság (Clinical Events Committee, CEC) minden elhalálozást, miocardiális infarktust, minden céllezió- és célérbeli revaszkularizációt és minden eszközhibát megítélt végpontként.

Az elsődleges hatásossági végpontot a szegmensben belüli késői lumenvesztés (late lumen loss, LLL) csökkent előfordulási arányának kimutatása jelentette a bevonat ballonnal kezelt csoportnál a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoporthoz képest 6 hónap után, a kvantitatív coronaria-angiográfiai elemzés alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott az eljárás sikere, a súlyos nemkívánatos cardialis események (major adverse cardiac events, MACE) előfordulása az eljárás utáni 6 hónapos időszakban, valamint közéjük tartoztak a következő egyéni klinikai végpontok: halál, szenttrombózis, myocardialis infarktus (MI) és coronaria-revaszkularizáció az eljárás utáni 6 hónapos időszakban. Ezen felül a hosszú távú biztonságosság felmérése céljából a betegeket utánkövettek ugyanezen egyéni klinikai végpontok, azaz a halál, a szenttrombózis, a myocardialis infarktus és a coronaria-revaszkularizáció szempontjából az eljárás utáni 12 hónapos időszakban. Az eredményeket kezelési szándék szerinti (intent-to-treat, ITT) populációra és protokoll szerinti (per-protocol, PP) populációra lebontva értékelték. A kezelési szándék szerinti populáció a randomizálási beosztás szerinti betegcsoportot ölelte fel, függetlenül a ténylegesen kapott kezeléstől. A protokoll szerinti populáció a ténylegesen kapott kezelés szerinti betegcsoportot ölelte fel. Mind a (30 léziót képviselő) 28 beteg, akiket a bevonat nélküli ballonos kezelésben részesülő csoportba randomizáltak, sikeres kezelésben részesült a bevonat nélküli AngioSculpt eszközzel, és alkalmasak voltak a kezelési szándék szerinti és a protokoll szerinti elemzésekbe való befoglalásra. Mivel a bevonatos ballonos kezelésre randomizált betegcsoportban 3 beteg nem részesült a bevonatos AngioSculpt katéteres kezelésben, a bevonatos ballonos kezelésre randomizált 33 kezelési szándék szerinti betegből (ugyanennyi lézióval) 3 beteget kizártak a protokoll szerinti elemzésből, és ennek eredményeképpen a protokoll szerinti populációban 30 beteg/lézió maradt.

ELSŐDLEGES HATÁSOSÁGI VÉGPONT

Késői lumenvesztés a 6. hónapnál

A PATENT-C vizsgálat teljesítette elsődleges vizsgálati végpontját a szegmensben belüli késői lumenvesztés tekintetében (amelyet a kvantitatív coronaria-angiográfiai [quantitative coronary angiography, QCA] felvételek tükrében leírt szegmensben belüli minimális lumenátmérő (minimum lumen diameter, MLD) eljárás utáni, illetve 6. hónapi értékének különbségének számítotnak ki). A késői lumenvesztés a 6. hónapnál a bevonat nélküli ballonos kezelést kapott csoportban 0,48 ± 0,51 volt mind a kezelési szándék szerinti (ITT), mind a protokoll szerinti (PP) populáció elemzésében, míg a bevonatos ballonos kezelést kapott csoportban a kezelési szándék szerinti (ITT) populációban leírt késői lumenvesztés 0,17 ± 0,40 (p = 0,01) volt, a protokoll szerinti (PP) populációban pedig 0,12 ± 0,26 (p = 0,009) volt (1. táblázat).

1. táblázat: A 6 hónap után megtartott utánkövetési kontrollviziten végzett kvantitatív coronaria-angiográfiaival igazolt késői lumenvesztés (kezelési szándék szerinti és protokoll szerinti populáció)

	Populáció	Elemezhető léziók	Bevonat nélküli ballon	Paclitaxel- bevonatú ballon	p-érték
Szegmensben belüli LLL, mm	ITT	27 bevonat nélküli/ 27 bevonatos	0,48 ± 0,51*	0,17 ± 0,40*	0,01
Szegmensben belüli LLL, mm	PP	27 bevonat nélküli/ 24 bevonatos	0,48 ± 0,51*	0,12 ± 0,26*	0,009

* Az értékek az átlagot ± szórást tükrözik.

MÁSODLAGOS VÉGPONTOK ÉS FOLYAMATOS BIZTONSÁGOSÁGI MEGFIGYELÉS

Az eljárás sikere

A protokollal összhangban, amely az eljárás sikerét (központi laboratóriumi elemzés alapján megerősített) < 50 %-os szűkület-átmérőként és a kórházban bekövetkezett súlyos nemkívánatos cardialis események (major adverse cardiac events, MACE) hiányaként határozta meg, a három beteg esetében, akiknél az AngioSculpt katétert nem lehetett a lézió át elhelyezni, illetve addig betolni, eszközhibát állapítottak meg, az eljárás sikerételenségét azonban nem. Ezenkívül, mivel a protokollban az áll, hogy az eljárás sikerességi arányát az eljárásbeli sikert elért betegek számának a gyógyszerbevonatos AngioSculpt eszközzel kezelt összes betegével elosztva számítjuk ki, az AngioSculpt eszközzel nem kezelt 3 beteget nem vették bele az eljárásbeli siker arányának számításába. Ezért a sikerarány

100 %-os volt a gyógyszerbevonatos eszközzel kezelt csoportban, míg a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban 92,6 %-os volt. A bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban a sikerelenség forrását egyrészt egy olyan beteg jelentette, akinél a kórházban súlyos nemkívánatos cardialis esemény következett meg, másrészt egy olyan beteg, akinél a kvantitatív coronaria-angiográfia > 50 %-os végső fennmaradó szűkület-átmérőt igazolt. A sikerességi arányokat a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: Az eljárás sikerességi aránya

Az eljárás sikerességi aránya	Bevonat nélküli ballon	Paclitaxel-bevonatú ballon	p-érték
Sikerességi arány, siker/ az AngioSculpt eszközzel kezelt betegek száma összesen (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Az értékek n-t (%) tükrözik. *Angiogram nem áll rendelkezésre egy betegnél a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban, úgyhogy az eljárás sikeréről nem tudtak megbizonyosodni, ezért N = 27 beteg.

Súlyos nemkívánatos cardialis események (MACE) a 6. hónapig

Végpont szempontjából megítélt súlyos nemkívánatos cardialis események (major adverse cardiac events, MACE) a meghatározás szerint a 6. hónapig bekövetkezett minden szívhálál, célérbeli myocardialis infarktus (MI) vagy klinikai okból végzett céllezió-revaszkularizáció (target lesion revascularization, TLR) számított. A súlyos nemkívánatos cardialis események arányait betegenként egy eseménnytípus beszámításával számították ki: amikor egy betegnél teljesült egy végpont, az ugyanazon végponthoz tartozó későbbi eseményeket már nem vették számításba ugyanannál a betegnél. Az indexeljárástól számított 6 hónapon belül a súlyos nemkívánatos cardialis események (MACE) aránya 32,1% volt a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban, és 6,1% volt a bevonatos ballonnal kezelt csoportban. A célérbeli myocardialis infarktus (target-vessel MI, TV-MI) aránya 7,1% volt a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban, és nulla volt a bevonatos ballonnal kezelt csoportban. A klinikai okból végzett céllezió-revaszkularizációk aránya 32,1% volt a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban, szemben a bevonatos ballonnal kezelt csoportban megfigyelt 3%-kal. Egyetlen beteg sem halálozott el cardialis eredetű okból a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban, és 1 betegnél (3%) következett be szívhálál a bevonatos ballonnal kezelt csoportban. A bevonatos ballonnal kezelt beteg szívháláláról azt állapították meg, hogy másodlagosan lépett fel egy a halál napja előtti napon végrehajtott nem célérbeli revaszkularizációból eredő nem célérbeli myocardialis infarktus után. A 3. és 4. táblázat foglalja össze az indexeljárás utáni 6 hónapos időszakban bekövetkezett súlyos nemkívánatos cardialis események (MACE) előfordulási arányait a kezelési szándék szerinti, illetve a protokoll szerinti betegpopulációkban.

3. táblázat: Súlyos nemkívánatos cardialis események (MACE) másodlagos végpontként a 6 hónapos utánkövetési időszakban a kezelési szándék szerinti populációban

Másodlagos végpont előfordulása	Bevonat nélküli ballon N = 28 beteg	Paclitaxel-bevonatú ballon, N = 33 beteg	p-érték
Bármilyen MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Szívhálál	0	1 (3,0%)	1,0
Célérbeli MI	2* (7,1%)	0	0,21
Klinikai okú célér-revaszk.	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Az értékek n-t (%) tükrözik. *Egy beteg a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban két célérbeli myocardialis infarktuson és egy céllezió-revaszkularizáción esett át, azonban a szokásos gyakorlat szerint csak egyszer számították be nála a végpontok elérését.

4. táblázat: Súlyos nemkívánatos cardialis események másodlagos végpontként a 6 hónapos utánkövetési időszakban a protokoll szerinti populációban

Másodlagos végpont előfordulása	Bevonat nélküli ballon, N = 28 beteg	Paclitaxel-bevonatú ballon, p-érték N = 30 beteg	
Bármilyen MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Szívhalál	0	1 (3,3%)	1,0
Célérbeli MI	2* (7,1%)	0	0,23
Klinikai okú célér-revaszk.	9* (32,1%)	0	0,0006

Az értékek n-t (%) tükrözik. *Egy beteg a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban két célérbeli myocardialis infarktuson és egy céllezio-revaszkularizáció esetét át, azonban a szokásos gyakorlat szerint csak egyszer számították be nála a végpontok elérését.

Egyéni klinikai végpontok legfeljebb 6 hónapig

Az indexeljárás után 6 hónapig minden betegnek követtek a következő egyéni klinikai végpontok szempontjából: sztentrombózis (előfordulása és időzítése), halál (cardialis/nem cardialis), myocardialis infarktus (célérbeli vagy bármilyen infarktus) és ismételt revaszkularizáció (klinikai okból végzett céllezio-revaszkularizáció, klinikai okból végzett célér-revaszkularizáció, bármilyen revaszkularizáció). Az egyéni klinikai végpontok arányát úgy számították ki, hogy minden egyes eseménnytípusból betegenként egyet, egyetlen alkalommal számítottak be. Egyik csoportban sem fordult elő sztentrombózis. Az előző részben megemlített egyetlen szívhalálon felül (súlyos nemkívánatos cardialis esemény (MACE) az eljárást követő 6 hónapban), egy betegnél a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban nem cardialis eredetű halál következett be (kezelési szándék szerinti és protokoll szerinti elemzések). A myocardialis infarktus előfordulási arányai hasonlóak voltak a két csoportban. A klinikai okból végzett célér-revaszkularizáció aránya 35,7 %-os volt a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban, ideértve 9 olyan beteget is (32,1 %), akiknél teljesült a klinikai okból végzett céllezio-revaszkularizáció végpontja is (kezelési szándék szerinti és protokoll szerinti populáció). A bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban egy betegnél klinikai okból végzett céllezio-revaszkularizációt (és ezért célér-revaszkularizációt is) értékelték a kezelési szándék szerinti elemzésben. Mivel ez a beteg nem szerepelt a protokoll szerinti populációban, mert nem részesült gyógyszerbevonatos AngioSculpt eszközös kezelésben, a bevonatos ballonnal kezelt csoport protokoll szerinti populációjában egyetlen beteg sem esett át klinikai okból végzett célér-revaszkularizáción vagy céllezio-revaszkularizáción. A 6 hónap alatt előfordult egyéni klinikai végpont-arányokat az 5. és 6. táblázat mutatja, amelyek az eseményeket a 12. hónapig foglalják össze.

Bármilyen haláleset, myocardialis infarktus, coronaria-revaszkularizáció és sztentrombózis legfeljebb 12 hónapig

Habár ez nem képezte részét a hivatalt másodlagos végpont szerinti elemzésnek, az összes beteg 24 hónapig ugyancsak követték a halál, a myocardialis infarktus, a coronaria-revaszkularizáció és a sztentrombózis szempontjából a folyamatos biztonságossági megfigyelés részeként. A 6 és 12 hónapos utánkövetés között a bevonatos ballonnal kezelt csoportból egy beteg halálozott el egy célérbeli myocardialis infarktust (TV-MI) és egy lehetséges nagyon késői sztentrombózt (ST) követően. Ennek a betegnek a szívhalálát úgy osztályozták, hogy a vizsgálatvezető értékelése alapján nem volt összefüggésbe hozható a vizsgálati eszközzel vagy a vizsgálati eljárással, és ezt a Klinikai Eseményeket Elbíráló Bizottság (Clinical Events Committee, CEC) is megerősítette. A Klinikai Eseményeket Elbíráló Bizottság továbbá az esetleges nagyon késői sztentrombózis és a célérbeli myocardialis infarktus lehetőségét is megállapította konzervatív intézkedésként annak alapján, hogy nem állt rendelkezésre megfelelő forrásdokumentáció az ezen események kizárására. Mivel az esetleges sztentrombózis > 1 évvel (1 évvel és 3 nappal) az indexeljárás után következett be, nagyon későnek osztályozták a Raft megegyezési algoritmus elemzése (Analysis of Raft Consensus, ARC) dokumentum alapján, azonban mivel még mindig az 1 éves utánkövetési időablakon belül volt, amely 12 ± 2 hónapra terjed ki, beszámították a 12 hónapon belüli előfordulási arány halmazába. Az 5. táblázat (kezelési szándék szerinti populáció) és a 6. táblázat (protokoll szerinti populáció) foglalja össze az események előfordulási arányát a 24 hónapos utánkövetésen át.

5. táblázat: Végpont szempontjából megítélt, az indexeljárás utáni 24 hónapon belüli bekövetkezett halálesetek, myocardialis infarktuskok, coronaria-revaszkularizációk és sztentrombózisok a kezelési szándék szerinti populációban

Klinikai végpontot jelentő esemény	Bevonat nélküli ballon,	(n)*	Paclitaxel- bevonatú ballon,	(n)*	p-érték
	N = 28 beteg		N = 33 beteg		
	6 hónap alatt bekövetkezett események				
Bármilyen sztentrombózis	0	28	0	33	-
Bármilyen halál	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Cardialis	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Nem cardialis	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Bármilyen MI	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
Célérbeli MI	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
Nem célérbeli MI	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Klinikai okú céllezio-revaszk.	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
Klinikai okú célér-revaszk.†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Bármilyen revaszk.‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
12 hónap alatt bekövetkezett események					
Bármilyen sztentrombózis	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Bármilyen halál	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Cardialis	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Nem cardialis	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Bármilyen MI	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
Célérbeli MI	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
Nem célérbeli MI	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
Klinikai okú céllezio-revaszk.	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
Klinikai okú célér-revaszk.†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Bármilyen revaszk.‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
24 hónap alatt bekövetkezett események					
Bármilyen sztentrombózis	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Bármilyen halál	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Cardialis	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Nem cardialis	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Bármilyen MI	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
Célérbeli MI	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
Nem célérbeli MI	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Klinikai okú céllezio-revaszk.	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
Klinikai okú célér-revaszk.†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Bármilyen revaszk.‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Az értékek n-t (%) tükrözik.

*A rendelkezésre álló adatokkal bíró/a nevezőben számítási célokra szereplő betegre száma. Például a 12 hónapon alatt bekövetkezett esemény-arányok a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban: egy beteg elhalálozott (szívhalál) a 6. havi utánkövetési kontrollvizit előtt, ezért n = 27, kivéve a bármilyen nem cardialis halál kategóriában, amelyben n = 28. A 12 hónap alatt bekövetkezett esemény-arányok a bevonatos ballonnal kezelt csoportban: egy betegnél nem volt 12. havi utánkövetési kontrollvizit, és egy másik betegnél szívhalál következett be, nem célérbeli myocardialis infarktus és bármilyen revaszkularizáció kategóriában, ezért ezekre a paraméterekre n = 32, míg a többi paraméterre n = 31.

†A célér-revaszkularizáció (TVR) kategóriája magában foglalja a célér-revaszkularizációt (TVR)/a nem céllezio-revaszkularizációt (nem TLR) és a céllezio-revaszkularizációt (TLR).

‡A bármilyen revaszkularizáció kategóriája magában foglalja a céllezio-revaszkularizációt (TLR), célér-revaszkularizációt (TVR) és nem célér-revaszkularizációt (nem TVR) átesett betegeket.

6. táblázat: Végpont szempontjából megítélt, az indexeljárás utáni 24 hónapon belül bekövetkezett halálesetek, myocardialis infarktusok, coronaria-revaszkularizációk és sztenttrombózisok a protokoll szerinti populációból

Klinikai végpontot jelentő esemény	Bevonat nélküli ballon,		Paclitaxel- bevonatú ballon,		P-érték
	(n)*		(n)*		
	N = 28 beteg	N = 30 beteg			
6 hónap alatt bekövetkezett események					
Bármilyen sztenttrombózis	0	28	0	30	-
Bármilyen halál	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Cardialis	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Nem cardialis	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Bármilyen MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
Célérbeli MI	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
Nem célérbeli MI	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Klinikai okú céllezió-revaszk.	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
Klinikai okú célér-revaszk.†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Bármilyen revaszk.‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
12 hónap alatt bekövetkezett események					
Bármilyen sztenttrombózis	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Bármilyen halál	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Cardialis	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Nem cardialis	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Bármilyen MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
Célérbeli MI	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
Nem célérbeli MI	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
Klinikai okú céllezió-revaszk.	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
Klinikai okú célér-revaszk.†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Bármilyen revaszk.‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
24 hónap alatt bekövetkezett események					
Bármilyen sztenttrombózis	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Bármilyen halál	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Cardialis	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Nem cardialis	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Bármilyen MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
Célérbeli MI	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
Nem célérbeli MI	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Klinikai okú céllezió-revaszk.	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
Klinikai okú célér-revaszk.†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Bármilyen revaszk.‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Az értékek n-t (%) tükrözik.

*A rendelkezésre álló adatokkal bíró/a nevezőben számítási célokra szereplő betegek száma. Például a 12 hónap alatt bekövetkezett eseményarányok a bevonat nélküli ballonnal kezelt csoportban: egy beteg elhalálozott (szívhalál) a 6. havi utánkövetési kontrollvizit előtt, ezért n = 27, kivéve a bármilyen nem cardialis halál kategóriában, amelyben n = 28. A 12 hónap alatt bekövetkezett eseményarányok a bevonatos ballonnal kezelt csoportban: egy betegnél nem volt 12. havi utánkövetési kontrollvizit, és egy másik betegnél szívhalál következett be, nem célérbeli myocardialis infarktus és bármilyen revaszkularizáció kategóriában, ezért ezekre a paraméterekre n = 29, míg a többi paraméterre n = 28.

†A célér-revaszkularizáció (TVR) kategóriája magában foglalja a célér-revaszkularizációt (TVR)/a nem céllezió-revaszkularizációt (nem TLR) és a céllezió-revaszkularizációt (TLR).

‡A bármilyen revaszkularizáció kategóriája magában foglalja a céllezió-revaszkularizációt (TLR), célér-revaszkularizációt (TVR) és nem célér-revaszkularizációt (nem TVR) átesett betegeket.

AZ ANGIOSCUPT®X KATÉTERREL KÖTELEZŐEN ALKALMAZANDÓ ANYAGOK

VIGYÁZAT – Kizárólag egyszer használatos termékeket szabad használni! Újrasterilizálásuk vagy újbóli felhasználásuk tilos!

- Az arteria femoralishoz, brachialiszhoz vagy radialiszhoz való vezetőkátéter (≥ 6 F)
- Hemosztatikus szelap
- Normál fiziológiás sóoldattal 1:1 arányban hígított kontrasztanyag
- Steril, heparinizált normál fiziológiás sóoldat
- 10 ml-es és 20 ml-es fecskendők öblítéshez és a ballon előkészítéséhez
- Felfújóeszköz („infusor”/ felfújó-leeresztő)
- 0,35 mm-es (0,014 hüvelykes) coronaria-vezetődrot

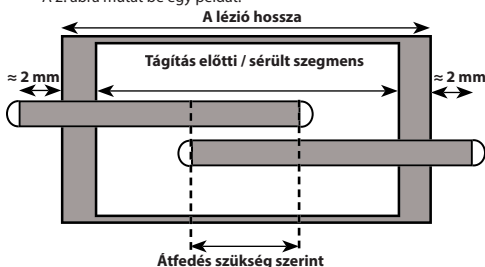
- Vezetődrot bevezetőhüvelye
- Vezetődrot csavaróeszköze
- Radiográfias kontrasztanyag
- Elosztóelem (a nyomás figyelemmel kísérésére és a kontrasztanyag befecskendezésére), nagynyomású toldalekvezeték

IX. ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOK

Az AngioSculpt®X katéter előkészítése és alkalmazása

Az AngioSculpt®X katéter használatát előtt tüzetesen vizsgálja azt át, hogy nem sérült-e meg, és hogy a katéter ép-e. Ne használja fel, ha a katéter behajlott, megtört, vagy ha valamely összetevője hiányzik, illetve ha a katéter másképp sérült! Ne használja fel, ha a belső csomagolás nyitva van vagy megsérült!

- Részesítse a beteget megfelelő kettős thrombocytagátló, alvadástgátló, továbbá koszorúérátágító előzetes gyógyszerelésben, a percutan szívkoszorúéri beavatkozásokra vonatkozó intézményi protokollokkal összhangban.
- Az eszköz behelyezése és kinyitása előtt végezzen coronaria-angiográfiát a célleziót legjobban mutató nézetből.
- Pozicionálja a kiválasztott 0,35 mm-es (0,014 hüvelykes) coronaria-vezetődrotot a céllezió túlra.
- Végezzen előtágítást a lezió egy burkolat nélküli, szabványos, percutan transzluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) ballonnal, amely a referenciaér méreténél kisebb.
- Ha több AngioSculpt®X katéterre van szükség a kezelés végrehajtásához, az egymás után behelyezett AngioSculpt®X katéterek a lehető legkisebb méretűek legyenek, és úgy kell azokat pozicionálni, hogy a ballonok egymással a szükséges mértékig átfedésben legyenek úgy, hogy lefedjék a leziót és a tágitás előtti szegmens szélét. Az AngioSculpt®X katéternek körülbelül 2 mm-rel kell túlynúlnia a tágitás előtti szegmensbe proximálisan és disztálisan. Óvatossággal járjon el annak elkerülésére, hogy a tágitási szegmens egészét szükségtelenül túl messzire nyújtsa. A 2. ábra mutat be egy példát.



2. ábra A ballonokat úgy kell méretezni, hogy csak a lezió kezeléséhez megfelelő mértékben legyenek átfedésben

- Steril technikával vegyen ki egy megfelelő méretű (≤ 1,0-szerese legyen a referenciaér átmérőjének (reference vessel diameter, RVD)) AngioSculpt®X katétert a steril csomagolásból, és helyezze a steril területre.

Figyelem: Az AngioSculpt®X ballont használat előtt száraz, steril kesztyűt viselve kell kezelni, amikor csak lehet. Óvatossággal kell eljárni annak érdekében, hogy minimális mértékű legyen a szükségtelen érintkezés az AngioSculpt®X katéter bevonatos részével az előkészítés és a behelyezés során.

- Távolítsa el a mandrint a vezetődrot lumenéről és a védőcsövet a ballonnal.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze a katétert, hogy meggyőződjék minden összetevő épségéről.
- Fiziológiás sóoldattal öblítse át a vezetődrot lumenét, ügyelve arra, hogy a ballon szárazon maradjon.

Figyelem: Ne merítse az AngioSculpt®X katétert bele a fiziológiás sóoldatba! Ha a ballon használat előtt folyadékkal érintkezésbe lépett, akkor cserélje le az eszközt.

- Csatlakoztasson egy 20 ml-es, 2-3 ml radiográfias kontrasztanyaggal feltöltött fecskendő a katéter ballonfelfújó nyílásához.

11. A 20 ml-es, 2-3 ml radiográfias kontrasztanyaggal feltöltött fecskendővel szívja ki/távolítsa el a levegőt a katéter ballonlumenéből, majd 30 másodpercig hagyja vákuumon.
12. Óvatosan engedje ki a vákuumot a 20 ml-es fecskendőből, majd vegye le a fecskendőt a katéter ballonfelfújó nyílásáról.
13. Csatlakoztassa a radiográfias kontrasztanyag és normál sóoldat 50:50 arányú keverékével feltöltött felfújóeszközt („indeflator” felfújó-leeresztő) a ballonfelfújó nyíláshoz, meniszkuszt képezve. Ígykezze elkerülni a levegőbuborékok bevitelét a katéter ballonlumenébe.
14. A felfújó eszközzel végezzen szívást, vákuumzárat képezve.
MEGJEGYZÉS: Az eszköz testbe való behelyezése előtt az összes levegőt el kell távolítani a ballonból, és kontrasztanyaggal kell felcserélni (szükség esetén meg kell ismételni a 11-14. lépéseket).
Figyelem: A terápia leadásának biztosítása érdekében soha ne fújja fel az AngioSculpt®X katétert a céllezio elérése előtt!
15. Töltsd előre az AngioSculpt®X katétert a coronaria-vezetődróttal felelt a céllezioig.
MEGJEGYZÉS: A katéternek a vezetődrótra való felvezetésekor a katétert ki kell támasztani, ügyelve arra, hogy a vezetődrótt ne érintkezzen a ballonnal. Ne tolja előre és ne húzza vissza az AngioSculpt®X katétert a vezetődrótt ernyedt része fölött! Ne tolja előre és ne húzza vissza a katétert, csak ha a ballont vákuummal teljesen leeresztette! Ha a katéter mozgása közben ellenállásba ütközik, akkor állapítsa meg az ellenállás okát, mielőtt továbbhaladna.
Figyelem: A megfelelő gyógyszerleadás érdekében az AngioSculpt®X katétert hatékony módon a célhelyhez kell juttatni, majd azonnal fel kell fújni. Legalább 30 másodpercig tartsa felfújtt állapotban a ballont.
16. Helyezze el a ballont a lézióhoz képest, ügyelve arra, hogy a léziószegmens tágítás előtti szélein proximális és disztálisban leglább 2 mm-rel túl tartson a lefedettség, majd fújja fel a ballont a megfelelő nyomásra (ehhez tekintse meg a termék csomagolásában mellékelt „Ballontágulékonyági táblázat”-ot).
17. Az alábbi javasolt protokoll szerint fújja fel az AngioSculpt®X ballont:
 - 2 atmoszféra (202,65 kPa) nyomás.
 - 10-15 másodpercenként 2 atmoszférával (202,65 kPa) növelje a felfújási nyomást mindaddig, míg el nem éri az eszköz teljesen felfújtt állapotát.
 - Az eszköz az orvos belátása szerint fel lehet fújni a névleges felhasadási nyomásnál (Rated Burst Pressure, RBP) még kisebb maximális nyomásra (az eszköz adott nyomásra becsült felfújtt átmérőjét figyelembe véve).
18. Az eszközzel való kezelés befejeztével végezzen coronaria-angiográfiát a céllezión (a 2. lépésben alkalmazott(akkal) azonos nézet(ek)ből).
19. Az AngioSculpt®X katéter eltávolításához gyakoroljon negatív nyomást a felfújóeszköze, majd ellenőrizze, hogy a ballont teljesen leeresztett-e. A katéter csak a hypotube cső szárának megfogásával húzható vissza.
MEGJEGYZÉS: Ne fordítsa el a katéter szárát 180 fokon túl, amikor a katéter csúcsa csak korlátozottan tud mozogni! Használat közben a katéter luer-csatlakozóját ne fordítsa el öt (5) fordulaton túl! A katéter mozgását, így az előretolását és a visszahúzását egyaránt a katéter szárának megfogásával kell végezni.
20. Ellenőrizzen minden összetevőt, hogy meggyőződjék a katéter épségéről. A biológailag veszélyes anyagok megemmisítésére vonatkozó intézményi eljárásokat kövesse. Ha az eszköz működésében hiba áll elő, vagy ha ellenőrzésekor bármiféle defektust talál, öblítse át a vezetődrótt lumenét, és a katéter külső felületét fiziológias sóoldattal tisztítsa le, a katétert biológailag veszélyes anyagokhoz való, lezárt zacskóban tárolja, és további utasításokért hívja fel a Spectranetics céget vagy az Európai Közöségben meghatalmazott képviselőjét.
MEGJEGYZÉS: Amikor csak lehetséges, az AngioSculpt®X katéter legyen az éren alkalmazott legutolsó terápiai kezelés.

21. Az összes beavatkozás befejeztével távolítsa el a coronaria-vezetődrótot, és végezzen coronaria-angiográfiát a céllezión (a 2. lépésben alkalmazott(akkal) azonos nézet(ek)ből).
22. Távolítsa el az összes katétert, és az intézményi protokollt követve kezelje az arteriális behatolás helyét.

X. GYÁRTÓ KORLÁTOZOTT JÓTÁLLÁSA

A gyártó garانتálja, hogy az AngioSculpt®X gyógyszerbevonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter mentes lesz minden anyaghibát és gyártási hibától, amennyiben a megjelölt lejárat ideje előtt kerül alkalmazásra, és amennyiben a csomagolását nem nyitják ki, illetve az nem sérül meg közvetlenül a használat előttig. A gyártó jelen jótállás szerinti kötelezettségvállalása a bármely hibás AngioSculpt®X gyógyszerbevonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter cseréjére, illetve vételárának megtérítésére korlátozódik. A gyártó nem vállal felelősséget semmiféle járulékos, különleges vagy következményes kárért, amely az AngioSculpt®X gyógyszerbevonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéter használatából ered. Az AngioSculpt®X gyógyszerbevonatos, percutan transluminális coronaria-angioplasztikához való (PTCA) hornyoló ballonkatéterben keletkezett bármely kár, amelyet helytelen használat, módosítás, helytelen tárolás vagy kezelés vagy a jelen „Használati utasítás” követésének bármiféle más elmulasztása okoz, érvényteleníti ezt a korlátozott jótállást. **A JELEN KORLÁTOZOTT JÓTÁLLÁS KIFEJEZETTEN HELYTESÍT MINDEN MÁS GARANCIÁT, LEGYEN AZ AKÁR KIFEJEZETT, AKÁR HALLGATOLAGOS, IDEÉRTVE AZ ELADHATÓSÁGRA VAGY VALAMELY KONKRÉT CÉLRA VALÓ ALKALMASSÁGRA VONATKOZÓ BÁRMÉLY HALLGATOLAGOS GARANCIÁT IS.** Semmilyen természetes vagy jogi személy, ideértve a gyártó bármely meghatalmazott képviselőjét vagy viszonteladóját is, nem rendelkezik a jelen korlátozott jótállás meghosszabbításának vagy kiterjesztésének jogával, és ilyesmire irányuló semminemű vélelmezett kísérletnek nem lehet érvényt szerezni a gyártóval szemben.

AngioSculpt®X ir az zälém párlklts perkutánás transluminálás coronarás angioplasztias (PTCA) vértésanas balonkatetrs Sroujas apmainas (RX) padevesa témasa

Latvian / Latviešu LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS

PIRMS LIETOŠANAS RŪPĪGI IZLASIET VISAS INSTRUKCIJAS. VISU BRĪDINĀJUMU UN PIESARDZĪBAS PASĀKUMU NIEVĒROŠANA VAI IZRAISĪT KOMPLIKĀCIJAS.

PIEZĪME. Šie norādījumi attiecas uz visiem balona diametriem un garumiem.

STERILS: sterilizēts ar etilēna oksīda gāzi. **Apirogēns. Neizmantot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.**

SATURS: viens (1) AngioSculpt®X ar zālēm pārklāts PTCA vērtēšanas balonkatetrs.

UZGLABĀŠANA: glabāt sausā, tumšā, vēsā vietā.

I. IERĪCES APRAKSTS

1. PTCA katetra apraksts

AngioSculpt®X ar zālēm pārklāts PTCA vērtēšanas balonkatetrs ir standarta PTCA katetrs ar vērtēšanas balonu pie distālā gala. Katetra distālajā galā ir tradicionālais neilona balons un nītinola vērtēšanas elements ar trim spirālveida baltiem, kas aptver balonu. Balti veido fokusa spēka koncentrāciju, kas samazina balona novirzi un veicina stenotisko artēriju lūminālo paplašināšanos. Novērtējuma balons ir pārklāts ar speciālu sastāvu, kas satur antiproliferatīvu, paklītakslu preparātu. Ar zālēm pārklātais vērtēšanas balons ir paredzēts paplašināšanai līdz noteiktam diametram un garumam pie noteiktā spiediena. Parastie kontrastvielās marķieri palīdz balonu novietot stenozī.

1. attēlā parādīta katetra distālā daļa ar vērtēšanas balonu. Balona proksimālās gals ir savienots ar balona spiediena kanālu.

Prece tiek piedāvāta ātrās apmaiņas (RX) piegādes platformā un pieejami baloni 2,0 – 3,5 mm diametrā ar soli 0,5 mm, un 10, 15 un 20 mm garumā. Katetra garums ir aptuveni 137 cm, un tas ir sadalīts ar 0,014 collu vadotņu stieplēm un 6F vadotņu katetriem. Katetrs tiek piegādāts sterilis un ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

43

šūnu proliferāciju (Axel et al., 1997). Paligvielu NDGA nevarēja konstatēt artērijas sienā.

Žāļu mijiedarbība

Nav veikts neviens salīdzinoši pārbaudīts žāļu mijiedarbības pētījums, kurā ticis novērtēts AngioSculpt® katetrs. Tādēļ, lai mijiedarbotos ar paklitakselu, jāapspriež lietošanas norādījumi visai vienlaikus lietotajai terapijai. Izņemot AngioSculpt® katetru pacientam, kurš lieto zāles ar zināmu paklitaksela mijiedarbību vai ūsākot žāļu terapiju pacientam, kurš nesen ir ārstējies ar AngioSculpt® katetru, jāapsver gan lokālas, gan sistēmiskas žāļu mijiedarbības iespējamība. Pacilitaksels tiek metabolizēts ar citohroma P450 izoenzīmiem CYP2C8 un CYP3A4, un ir P-glikoproteīna substrāts. Āģenti, kas konkurē ar šiem izoenzīmiem vai inhibē tos, var paaugstināt paklitaksela līmeni. Jāievēro piesardzība, lietojot paklitakselu ar zināmajiem subhānīem vai citohroma P450 izoenzīmu CYP2C8 un CYP3A4 inhibitoriem, jo īpaši, ja nav ticamu klīnisku datu, kas raksturotu žāļu mijiedarbības ietekmi.

Kancerogenitāte, genotoksicitāte un reproduktīvā toksikoloģija

Nav veikti ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, kuros ticis novērtēts paklitaksela kancerogēna potenciāls. Līdzīgi nav arī adekvātu un labi kontrolētu pētījumu par paklitaksela ietekmi uz grūtniecēm vai vīriešiem, kuri plāno radīt bērnus. Paklitaksela darbības mehānisms paredz iekļaušanos šūnu proliferācijā, stabilizējot mikrotubulus, kas var izraisīt hromosomu zudumu šūnu dalīšanās laikā. Kaut gan paklitaksels nav bijis mutagēns Ames testā vai CHO/HPRT un salmonellas testos, ir pierādīts, ka šī netiešā iedarbība in vitro un in vivo mikroodolu genotoksicitātes testos izraisa DNS fragmentāciju. Ir ziņots, ka pacilitaksels izraisa arī hromosomu aberāciju primārās cilvēka limfocītos.

Ārstējošajām ārstām vajadzētu noskaidrot AngioSculpt® katetra iespējamos medicīniskos ieguvumus pret šiem iespējamiem genotoksiskiem un reproduktīviem riskiem.

VII. NELABVĒLĪGA IETEKME

Iespējamās blakusparādības ietver, bet neaprobežojas ar šo:

• Nāve • Sirdstrieka (akūts miokarda infarkts) • Kopēja apstrādātās koronārās artērijas oklūzija • Koronāro artēriju izdalīšanās, perforācija, pārrāvums vai ievainojums • Perikarda tamponāde • Nav/lēna plūsmas atjaunošanās apstrādātajā asinsvadā • Ārkārtas koronāro artēriju apvads (CABG) • Ārkārtas perkutānas koronārās intervences • CVA/takts • Pseidoaneirisma • Paplašinātā asinsvada stenozē • Nestabila stenokardija • Tromboembolija vai saglabājusās ierīces sastāvdaļas	• Neregulārs sirds ritms (aritmijas, ieskaitot dzīvību apdraudošas sirds kambaru aritmijas) • Izteikti zems (hipotensija)/augsts (hipertensija) asinsspiediens • Koronāro artēriju spazmas • Asiņošana vai hematoma • Asins pārliešanas nepieciešamība • Asinsvadu piekļuves vietas ķirurģiskais remonts • Asiņsrītes ceļa veidošanās starp artēriju un vēnām cirksnī (arteriovenoza fistula) • Žāļu reakcijas, alerģiskas reakcijas pret renģenstaru krāsvielām (kontrastviela) • Infekcija • Alerģiska reakcija uz žāļu apvalku
---	---

Var būt arī citas potenciālas blakusparādības, kas šobrīd nav paredzamas.

VIII. KOPSAVILKUMS PAR KLĪNISKO PĒTĪJUMU

Daudzcentru pirmā klīniskā izpēte cilvēkam PĒTĪJUMA PROJEKTS

PATENT-C bija pirmā cilvēkam veikta daudzcentru, kontrolēta, randomizētā, vienkrīla, paredzama klīniskā izpēte, kurā salīdzināja jauno ar paklitakselu pārklātu AngioSculpt vērtēšanas balonu ar citiem identiskiem, komerciāli pieejamiem tukšiem AngioSculpt baloniem pacientiem ar ievērojamu (≥70%) koronāro artēriju tukša metāla stentu stenozē. Pētījumā tika novērtēta ar paklitakselu apvalkota AngioSculpt balonu efektivitāte, drošība un akūtā tolerance vienkrāša metāla stenta (BMS) stenozes inhibēšanai.

Pieās klīnisko pētījumu vietās tika iesaistīts 61 pacients: 4 vietās Vācijā un 1 vietā Brazīlijā. Trīsdesmit trīs pacientiem pēc nejausības principa

tika izmantots paklitakselu apvalkots balons, un 28 pacienti tika iedalīti kontroles grupā ar neapvalkoto balonu. Protokolam vajadzīgā pēcpārbaude ietvēra kvantitatīvu koronāro angiogrāfiju (QCA), kas tika veikta 6 mēnešus pēc indeksēšanas procedūras un 30 dienu klīnisko pārraudzību un 6, 12 un 24 mēnešus pēc indeksa procedūras.

Kodēta, neatkarīga laboratorija veica QCA analīzi par visām intervences procedūras filmām, visām 6 mēnešu novērošanas angiogrāfijām, mērķa bojājumu revaskularizāciju līdz 6 mēnešu novērošanai un citām neplānotām angiogrāfijām, vai atkārtotu iekļaušanos līdz 6 mēnešiem. Papildus kodēta, neatkarīga klīnisko notikumu komiteja (CEC) izskatīja visus nāves gadījumus; miokarda infarktus; mērķa bojājums un mērķa asinsvadu revaskularizācijas; un ierīces kļūmes.

Primārais efektivitātes mērķis bija 6 mēnešu laikā pēc QCA analīzes parādīt samazinātu-segmenta novēloto lūmena zudumu (LLL) pārklātā balona grupā, salīdzinot ar tukšo grupu. Sekundārie parametri ietvēra procedūras gaitu, galvenos nevēlamus sirds darbības traucējumus (MACE) 6 mēnešu laikā, kā arī atsevišķus klīniskos letālus galapunktus, stentu trombozi, miokarda infarktu un koronāro revaskularizāciju, 6 mēnešu periodā. Turklāt, lai novērtētu ilgstošo drošību, pacienti 12 mēnešus tika novērti tādiem pašiem individuāliem klīniskajiem nāves, stentu trombozes, miokarda infarkta un koronāro revaskularizācijas galarezultātiem.

Rezultāti tika analizēti pēc nodoma (ITT) un protokola (PP) principa. ITT mērķgrupa tika veidota pēc pacientu grupēšanas jautā kārtībā neatkarīgi no saņemta faktiskā ārstēšanas veida. PP mērķgrupa tika veidota pēc pacientu grupēšanas atbilstoši faktiskajam ārstēšanas veidam. Visi 28 pacienti (un 30 bojājumi), kas tika nejausi iedalīti tukšajā grupā, veiksmīgi tika ārstēti ar parastu AngioSculpt ierīci un bija piemēroti iekļaušanai ITT un PP analīzēs. Tā kā 3 pacienti pārklātajā grupā nesāpēja ārstēšanu ar apvalkoto AngioSculpt, 3 no 33 pacientiem un bojājumiem pārklātajā ITT mērķgrupā tika izslēgti no PP mērķgrupas, atstājot 30 pacientus/bojājumus PP mērķgrupā.

PRIMĀRIE EFEKTIVITĀTES GALAREZULTĀTI

Vēls lūmena zudums 6 mēnešu laikā

PATENT-C pētījumā tika sasniegts pētījuma primārais galarezultāts LLL segmentā (aprēķināta starpība starp angiogrāfijas segmenta minimālo lūmena diametru [MLD] pēc procedūras un 6 mēnešu novērošanas laikā), ko novērtēja QCA. LLL 6 mēnešos neapvalkotā balonā bija 0,48±0,51 gan ITT, gan PP analīzēs salīdzinot ar 0,17±0,40 (p = 0,01) un 0,12±0,26 (p = 0,009) nepārklātajās ITT un PP grupās attiecīgi (1. tabula).

1. tabula: LLL 6 mēnešos pēc QCA (ITT un PP mērķgrupas)

Mērķgrupa	Analīze	Ar	
		Tukšs balons	paklitakselu pārklāts balons
LLL segmentā, mm	ITT	27 tukši/ 27 apvalkoti	0,48± 0,51*
LLL segmentā, mm	PP	27 tukši/ 24 apvalkoti	0,48± 0,51*

* Vertības ir vidējais±SD

SEKUNDĀRIE GALAREZULTĀTI UN PAŠREIZĒJĀ DROŠĪBAS UZRAUDZĪBA

Procedūras panākums

Īsaskaņā ar protokolu, kas noteica procedūras panākumus ar < 50% diametra stenozī (pēc Core Lab analīzes) un tā neesamību slimnīcā MACE, trīs pacientu gadījumos, kad AngioSculpt nevarēja šķērsot/virzīt uz bojājumu, tās tika uzskatītas par ierīces kļūdām, bet ne procedūras neveiksmēm. Turklāt, tā kā protokols noteica, ka procedūru sekmju rādītājs tiek aprēķināts no pacientu skaita, kam ir labvēlīga procedūra, to daļot ar kopējo to pacientu skaitu, kurus ārstē ar zālēm pārklātu AngioSculpt ierīci, 3 pacienti, kurus neārstēja ar AngioSculpt ierīci, tika izslēgti no veiksmīgas darbības rezultātu aprēķināšanas. Tādējādi panākumu rādītājs bija 100% žāļu- pārklātajā grupā un 92,6% tukšā balona grupā. Neveiksmes cēlonis tukšajā grupā bija viens pacients, kas atradās slimnīcā ar MACE, un tiks pacients ar QCA gala atlikušā diametra stenozī > 50%. Veiksmes rādītāji ir parādīti 2. tabulā.

2. tabula: Procedūras panākumu rādītājs

Procedūras panākumu rādītājs	Tukšs balons	Ar paklitakselu pārklāts balons	p-vērtība
Veiksmes rādītājs, panākumi/kopā pacienti, kas ārstēti ar AngioSculpt ierīci (%)	25/27† (92,6%)*	30/30 (100%)*	0,2

Vērtības ir n (%). * Angiogramma nav pieejama vienam pacientam tukšajā grupā, tādēļ nevar būt pārliecības par panākumiem procedūrā; tādēļ N = 27 pacienti.

MACE līdz 6 mēnešiem

Nozīmētais MACE tika definēts kā sirds nāves gadījums, mērķa asinsvada MI vai kliniski vadītāja mērķa bojājuma revaskularizācija (TLR) 6 mēnešu laikā. MACE rādītāji tika aprēķināti, skaitot vienu notikuma veidu uz vienu pacientu: pēc tam, kad pacients bija sasniedzis galarezultātu, turpmākie šī galarezultāta notikumi šim pacientam netika ieskaitīti. 6 mēnešu laikā pēc indeksa procedūras kumulatīvi MACE rādītājs bija 32,1% tukšajā grupā un 6,1% pārklājuma grupā. Mērķa asinsvada MI (TV-MI) rādītājs tukšajā grupā bija 7,1%, un pārklājuma grupā – nulle. Kliniski vaditāji TLR rādītājs bija 32,1% tukšajā grupā, salīdzinot ar 3% pārklājuma grupā. Nevienš pacients nenomira no ar sirdi saistītiem cēloņiem tukšajā grupā, un 1 pacientam (3%) pārklātajā grupā bija kardiāla nāve. Kardiāla nāve pārklātās grupas pacientam tika atzīta par sekundāru ne mērķa asinsvada MI, rodoties no ne-TVR, veiktu dienu pirms nāves. 3. tabulā un 4. tabulā ir apkopoti MACE rādītāji līdz 6 mēnešiem pēc procedūras ITT un PP mērķgrupām.

3. tabula. MACE sekundārais galarezultāts pēc 6 mēnešu novērošanas, ITT mērķgrupai

Sekundārais galarezultāts	Tukšs balons, N= 28 pacienti	Ar paklitakselu pārklāts balons, N= 33 pacienti	p-vērtība
Jebkurš MACE	9 (32,1%)	2 (6,1%)	0,016
Kardiāla nāve	0	1 (3,0%)	1,0
Mērķa asinsvada MI	2* (7,1%)	0	0,21
Kliniski vaditā TLR	9* (32,1%)	1 (3,0%)	0,004

Vērtības ir n (%). * Vienam pacientam, kas piedalījās tukšajā grupā, bija divas TV-MI un viena TLR, bet tas tika skaitīts kā sasniegto galarezultātu vienu reizi parastajā kārtībā.

4. tabula. MACE sekundārais galarezultāts pēc 6 mēnešu novērošanas, PP mērķgrupā

Sekundārais galarezultāts	Tukšs balons, N= 28 pacienti	Ar paklitakselu pārklāts balons, N= 30 pacienti	p-vērtība
Jebkurš MACE	9 (32,1%)	1 (3,3%)	0,005
Kardiāla nāve	0	1 (3,3%)	1,0
Mērķa asinsvada MI	2* (7,1%)	0	0,23
Kliniski vaditā TLR	9* (32,1%)	0	0,0006

Vērtības ir n (%). * Vienam pacientam, kas piedalījās tukšajā grupā, bija divas TV-MI un viena TLR, bet to skaitīja kā galarezultāta sasniegšanu vienu reizi parastajā kārtībā.

Atsevišķi kliniskie galarezultāti līdz 6 mēnešiem

Visus pacientus novēroja 6 mēnešus pēc atsevišķiem kliniskajiem stentu trombozes (notikums un laiks), nāves (kardiāla/nekardiāla), MI (mērķa asinsvads vai jebkura infarkta), kā arī atkārtotas revaskularizācijas (kliniski vaditā TLR, kliniski vaditā TVR, jebkuras revaskularizācijas) galarezultātiem. Individuālie klinisko galarezultātu rādītāji tika aprēķināti, skaitot vienu notikumu katram pacientam vienreiz. Nevienā no grupām netika konstatēti stentu trombozes gadījumi. Papildus kardiālās nāves gadījumam, kas tika atzīmēts iepriekšējā sadaļā (MACE 6 mēnešus), viens pacients tukšajā grupā piedzīvoja ne-kardiālo nāvi (ITT un PP analīzes). MI rādītāji abās grupās bija līdzīgi. Kliniski vaditā TVR rādītājs bija 35,7% tukšajā grupā, tai skaitā 9 pacienti (32,1%), kas arī atbilda kliniski vaditā TLR (ITT un PP) galarezultātiem. Tukšajā grupā viens pacients ITT analīzē piedzīvoja kliniski vaditā TLR (un līdz ar to arī TVR). Tā kā šo pacientu neiekļāva PP mērķgrupā, jo viņš nesapēma ar zālēm pārklāto AngioSculpt, pārklājuma grupas PP mērķgrupas pacientiem nebija kliniski vaditās TVR vai TLR. Individuālie kliniskie galarezultātu 6 mēnešu rādītāji ir redzami 5. un 6. tabulā, kur apkopoti notikumi par 12 mēnešiem.

Jebkura nāve, jebkurš miokarda infarkts, koronārā revaskularizācija un stenta tromboze līdz 24 mēnešiem

Lai gan tā nav daļa no formālās sekundārās galapunktu analīzes, visi pacienti arī tika apsekoti pēc nāves, MI, koronārās revaskularizācijas un stentu trombozes 24 mēnešus pastāvīgas drošības uzraudzības ietvaros. Starp 6 un 12 mēnešiem pēcpārbaudes laikā viens pacients pārklājuma grupā nomira, pēc TV-MI un, iespējams, ļoti novēlota stenta tromboze (ST). Sirds nāves gadījumu šim pacientam klasificēja kā nesaistītu ar pētījuma ierīci vai procedūru pētnieka novērtējumu, un to apstiprināja CEC. Pamatoties uz to, ka nebija pietiekamas avota dokumentācijas, lai izslēgtu šos notikumus, CEC papildus noteica iespējamu ļoti vēlu ST un TV-MI kā konservatīvu pasākumu. Tā kā iespējama stenta tromboze parādījās > 1 gadu pēc indeksēšanas procedūras (pēc 1 gada un 3 dienām), to klasificēja kā ļoti novēlotu pēc ARC vienpratības dokumenta; tomēr, tā kā 1 gada novērošanas periodā tas ilga 12 ± 2 mēnešus, tas tika iekļauts 12 mēnešu notikumu rādītāju aprēķinā. 5. (ITT) un 6. (PP) tabula apkopo notikumu rādītāji līdz pat 24 novērošanas mēnešiem.

5. tabula: Nāves gadījumi, miokarda infarkts, koronārā revaskularizācija un stentu tromboze 24 mēnešu laikā, ITT mērķgrupā

Kliniskais galarezultāts	Tukšs balons, N= 28 pacienti	(n)*	Ar paklitakselu pārklāts balons, N= 33 pacienti	(n)*	p-vērtība
Notikumi pa 6 mēnešiem					
Jebkura stenta tromboze	0	28	0	33	-
Jebkura nāve	1 (3,6%)	28	1 (3,0%)	33	1,0
Kardiāla	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Ne-kardiāla	1 (3,6%)	28	0	33	0,46
Jebkurš MI	2 (7,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,6
Mērķa asinsvada MI	2 (7,1%)	28	0	33	0,21
Ne-mērķa asinsvada MI	0	28	1 (3,0%)	33	1,0
Kliniski vaditā TLR	9 (32,1%)	28	1 (3,0%)	33	0,004
Kliniski vaditā TVR†	10 (35,7%)	28	1 (3,0%)	33	0,0016
Jebkura revaskularizācija‡	12 (42,9%)	28	6 (18,2%)	33	0,05
Notikumi pa 12 mēnešiem					
Jebkura stenta tromboze	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Jebkura nāve	1 (3,6%)	28	2 (6,3%)	32	1,0
Kardiāla	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Ne-kardiāla	1 (3,6%)	28	0	31	0,47
Jebkurš MI	2 (7,4%)	27	2 (6,3%)	32	1,0
Mērķa asinsvada MI	2 (7,4%)	27	1 (3,2%)	31	0,6
Ne-mērķa asinsvada MI	0	27	1 (3,1%)	32	1,0
Kliniski vaditā TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,2%)	31	0,004
Kliniski vaditā TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,2%)	31	0,0016
Jebkura revaskularizācija‡	12 (44,4%)	27	7 (21,9%)	32	0,094
Notikumi pa 24 mēnešiem					
Jebkura stenta tromboze	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Jebkura nāve	1 (3,6%)	28	3 (9,4%)	32	0,6
Kardiāla	0	27	2 (6,3%)	32	0,5
Ne-kardiāla	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Jebkurš MI	3 (11,1%)	27	2 (6,3%)	32	0,7
Mērķa asinsvada MI	3 (11,1%)	27	1 (3,2%)	31	0,3
Ne-mērķa asinsvada MI	0	27	1 (3,2%)	31	1,0
Kliniski vaditā TLR	9 (33,3%)	27	1 (3,3%)	30	0,004
Kliniski vaditā TVR†	10 (37,0%)	27	2 (6,7%)	30	0,008
Jebkura revaskularizācija‡	12 (44,4%)	27	7 (22,6%)	31	0,097

Vērtības ir n(n%).

* Pacientu skaits ar pieejamiem datiem/aprēķina princips. Piemēram, 12 mēnešu rezultāti tukšajā grupā, viens pacients nomira (sirds) pirms 6 mēnešu novērošanas, tādēļ n = 27, izņemot jebkuru/ne-kardiālu nāvi, kas ir n = 28. 12 mēnešu rādītājs pārklājuma grupā bija viens pacients, kam 12 mēnešu novērošana netika veikta, un vēl viens pacients ar kardiālo nāvi, ne-TV-MI un jebkura revaskularizāciju; tādēļ n = 32 šiem parametriem un n = 31 pārējiem parametriem.

†TVR ietver TVR/ne-TLR un TLR

‡Jebkurā revaskularizācijā bija pacienti ar TLR, TVR un ne-TVR

6. tabula: Nāves gadījumi, miokarda infarkts, koronārā revaskularizācija un stentu tromboze līdz 24 mēnešiem, PP mērkgrupa

Kliniskais galarezultāts	Tukšs balons, N= 28		Ar paklītakseļu pārklāts balons, N= 30		p-vērtība
	(n)* pacienti	(n)*	(n)*	(n)*	
Notikumi pa 6 mēnešiem					
Jebkura stenta tromboze	0	28	0	30	-
Jebkura nāve	1 (3,6%)	28	1 (3,3%)	30	1,0
Kardiāla	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Ne-kardiāla	1 (3,6%)	28	0	30	0,48
Jebkurš MI	2 (7,1%)	28	1 (3,3%)	30	0,61
Mērķa asinsvada MI	2 (7,1%)	28	0	30	0,23
Ne-mērķa asinsvada MI	0	28	1 (3,3%)	30	1,0
Kliniski vadīta TLR	9 (32,1%)	28	0	30	0,0006
Kliniski vadīta TVR†	10 (35,7%)	28	0	30	0,0003
Jebkura revaskularizācija‡	12 (42,9%)	28	5 (16,7%)	30	0,04
Notikumi pa 12 mēnešiem					
Jebkura stenta tromboze	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Jebkura nāve	1 (3,6%)	28	2 (6,9%)	29	1,0
Kardiāla	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Ne-kardiāla	1 (3,6%)	28	0	28	1,0
Jebkurš MI	2 (7,4%)	27	2 (6,9%)	29	1,0
Mērķa asinsvada MI	2 (7,4%)	27	1 (3,6%)	28	0,6
Ne-mērķa asinsvada MI	0	27	1 (3,5%)	29	1,0
Kliniski vadīta TLR	9 (33,3%)	27	0	28	0,0007
Kliniski vadīta TVR†	10 (37,0%)	27	0	28	0,0003
Jebkura revaskularizācija‡	12 (44,4%)	27	6 (20,7%)	29	0,09
Notikumi pa 24 mēnešiem					
Jebkura stenta tromboze	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Jebkura nāve	1 (3,6%)	28	3 (10,3%)	29	0,6
Kardiāla	0	27	2 (6,9%)	29	0,5
Ne-kardiāla	1 (3,6%)	28	1 (3,7%)	27	1,0
Jebkurš MI	3 (11,1%)	27	2 (6,9%)	29	0,7
Mērķa asinsvada MI	3 (11,1%)	27	1 (3,6%)	28	0,4
Ne-mērķa asinsvada MI	0	27	1 (3,6%)	28	1,0
Kliniski vadīta TLR	9 (33,3%)	27	0	27	0,002
Kliniski vadīta TVR†	10 (37,0%)	27	1 (3,7%)	27	0,005
Jebkura revaskularizācija‡	12 (44,4%)	27	6 (21,4%)	28	0,09

Vērtības ir n(%).

* Pacientu skaits ar pieejamiem datiem /aprēķina princips. Piemēram, 12 mēnešu rezultāti tukšajā grupā, viens pacients nomira (sirds) pirms 6 mēnešu novērošanas, tādēļ n = 27, izņemot jebkuru/ne-kardiālu nāvi, kas ir n = 28. 12 mēnešu rādītājos pārklājuma grupā bija viens pacients, kam neveica 12 mēnešu novērošanu, un vēl viens pacients ar kardiālo nāvi, ne-TV-MI un jebkura revaskularizāciju; tādēļ n = 29 šiem parametriem un n = 28 pārējiem parametriem.

†TVR ietver TVR/ne-TLR un TLR

‡Jebkurā revaskularizācijā bija pacienti ar TLR, TVR un ne-TVR

MATERIĀLI, KAS NEPIECIEŠAMI LIETOŠANAI AR ANGIOSCULPT®X KATETRU

BRĪDINĀJUMS! Izmantojiet tikai vienreiz lietojamus priekšmetus. Nelietojiet vai nesterilizējiet atkārtoti.

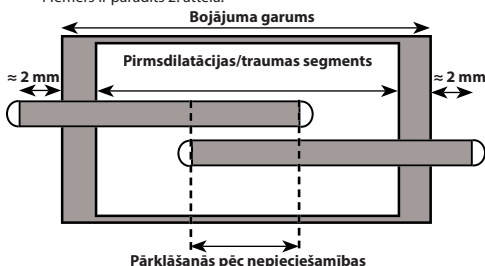
- Femorālais, brihiālais vai radiālais virzītāja katetrs (≥ 6 F)
- Hemostatiskais vārsts
- Kontrastviela, kas atšķaidīta 1:1 ar parastu fizioloģisko šķīdumu
- Sterils heparinizēts parastais fizioloģiskais šķīdums
- 10cc un 20cc šļirces skalošanai un balonu sagatavošanai
- Piepūšanas ierīce (indeflators)
- 0,014" koronārā vadītājstiga
- Vadītājstigas ievade
- Vadītājstigas griezes momenta ierīce
- Rentģenoloģiskais kontrasts
- Kolektors (spiediena kontrolei un kontrasta ievadei), paplašināšanas spiediena caurule

IX. LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

AngioSculpt®X katetra sagatavošana un lietošana

Pirms AngioSculpt®X katetra lietošanas uzmanīgi pārbaudiet, vai nav bojājumu un katetrs ir viengabalains. Nelietot, ja katetram ir likumi, savijumi, trūkstošā komponenti vai citi bojājumi. Nelietot, ja iekšējā pakete ir atvērta vai bojāta.

1. Pirms ārstēšanas sagatavot pacientu ar atbilstošu divkāršu trombotisku terapiju, antikoagulantu un koronāro vazodilatatora terapiju, kas atbilst institucionālām protokolam perkutānu koronāro iejaukšanās gadījumos.
2. Veikt koronāro angiogrammu, kas pirms ierīces izvietošanas vislabāk norāda uz mērķa bojājumiem.
3. Novietot 0,014" koronārā vadītājstīgu ārpus mērķa bojājuma.
4. Bojājumu iepriekš izvērst ar nepārklātu standarta PTCA baloniņu, kas ir mazāks par atsaucies asinsvadu.
5. Ja ārstēšanas pabeigšanai ir nepieciešami vairāki AngioSculpt®X katetri, secīgi lietojamiem AngioSculpt®X katetriem jābūt minimāla lieluma un tie jāuzstāda tā, lai baloni vajadzības gadījumā pārklātos, lai nosegtu predilatācijas segmenta bojājumu un malas. AngioSculpt®X katetru vajadzētu pagarināt proksimāli apmēram par 2 mm un distāli pirmsdilatācijas segmentā. Jāraugās, lai nevajadzīgi nepaplašinātu visu dilatācijas segmentu. Piemērs ir parādīts 2. attēlā.



2. attēls Baloni tiek pielāgoti, lai pārklātos tikai tik daudz, cik nepieciešams pareizai bojājuma ārstēšanai

6. Izmantojiet sterilu tehniku, no sterila iepakojuma ņemiet atbilstošā izmēra (≤ 1,0 x atsaucies asinsvada diametrs (RVD)) AngioSculpt®X katetru un novietot to sterilā vietā.
- Uzmanību!** Ja vien iespējams, pirms lietošanas AngioSculpt®X balons vienmēr jāņem ar sausienu steriliem cimdziem. Sagatavošanas un ievietošanas laikā jāsamazina nevajadzīgs kontakts ar AngioSculpt®X katetra pārklāto balona daļu.
7. Ņemiet stiletu no vadītājstigas lūmena un aizsargcaurules no balona.
8. Pārbaudiet katetru, lai pārliecinātos, ka visi komponenti ir vietā.
9. Noskalojiet vadītājstigas lūmenu ar fizioloģisko šķīdumu, pārūpjoties, lai balons paliktu sauss.
- Uzmanību!** Nemērciet AngioSculpt®X katetru sālsūdenī. Nomainiet jebkuru ierīci, ja tās balons pirms lietošanas ir saskāries ar šķidrumiem.
10. Pievienojiet katetra balona uzpildīšanas atvērē 20 cc šļirci, kas piepildīta ar 2-3 cc rentģenoloģiskās kontrastvielas.
11. Ievietiet/izvadiet gaisu no katetra balona lūmena, izmantojot 20 cc šļirci, kas piepildīta ar 2-3 cc rentģenoloģisko kontrastvielu un atstājiet vakuumā 30 sekundes.
12. Uzmanīgi atbrīvojiet vakuumu no 20 cc šļirces un ņemiet to no balona uzpildīšanas atveres.
13. Piestipriniet piepūšanas ierīci (indeflatoru), kas piepildīta ar 50:50 rentģenoloģisko kontrastvielu un parastā fizioloģiskā šķiduma maisījumu, balona uzpildīšanas atvērē, izveidojot menisku. Izvairieties no gaisa burbuļu ievadīšanas katetra balona lūmenā.
14. Ievietiet, izmantojot piepūšanas ierīci un noslēdzot vakuumu.

PIEZĪME. Viss gaiss ir jāizlaiz no balona un jāizstāj ar kontrastvielu pirms ievietošanas ķermenī (vajadzības gadījumā atkārtojiet 11.-14. darbību).

Uzmanību! Lai nodrošinātu zāļu padevi, nekad nepiepūtiēt **AngioSculpt®** katetru pirms mērķa bojājuma sasniegšanas.

15. Virziet **AngioSculpt®** katetru virs koronārās vadītājstīgas uz mērķa bojājumu.

PIEZĪME. Katetru novietojot atpakaļ uz vadītājstīgas, katetrs jāatbalsta tā, lai vadītājstīga nesaskartos ar balonu. Nepārvirziet vai neatvelciet **AngioSculpt®** katetru pāri virzošās vadotnes pārkāres daļai. Nevirziet katetru uz priekšu vai neatvelciet to, ja balons nav pilnībā saplācis vakuumā. Ja manipulācijas laikā jūtama pretestība, pirms turpināšanas nosakiet pretestības cēloni.

Uzmanību! Lai nodrošinātu atbilstošu zāļu padevi, **AngioSculpt®** katetrs jāvirza uz mērķa vietu efektīvi un nekavējoties jāpiepūš. Uzturiet balonu piepūstu vismaz 30 sekundes.

16. Novietojiet balonu attiecībā pret bojājumu, nodrošinot pārkļāpumu vismaz 2 mm proksimāli un distāli ārpus predilatācijas bojājuma segmenta malām un piepūstiet balonu līdz atbilstošam spiedienam (atsauces atbilstības diagramma iekļauta produkta iepakojumā).
17. Piepūstiet **AngioSculpt®** X balonu pēc šāda ieteicamā protokola:
- 2 atmosfēras
 - Pāllieliniet spiedienu par 2 atmosfērām ik pēc 10-15 sekundēm, līdz tiek sasniegts pilnīgs ierīces spiediens
 - Var piepūst līdz maksimālajam spiedienam, kas ir <RBP pēc ārstu ieskatiem (ņemot vērā aptuveno piepūstas ierīces diametru pie noteiktā spiediena)

18. Veiciet koronāro angiogrammu (tāpat kā 2. soli) mērķa bojājumam pabeidzot ārstēšanu ar ierīci.

19. Lai noņemtu **AngioSculpt®** X katetru, piemērojiet negatīvu spiedienu un pārliecinieties, ka balons ir pilnībā saplācis. Katetru vajadzētu atvilkt, tikai satverot hipotubas vārpstu.

PIEZĪME. Ja uzgalis ir nospiegots, negrieziet katetra vārpstu vairāk par 180 grādiem. Lietošanas laikā negrieziet katetra Luer rumbu vairāk par pieciem (5) apgriezieniem. Katetra manipulācijas, ieskaitot virzīšanu un atvilkšanu, jāveic, satverot katetra vārpstu.

20. Pārbaudiet visas sastāvdaļas, lai pārliecinātos, ka katetrs ir neskartas. Ievērojiet iestādzu noteiktās procedūras bioloģisko apdraudējumu novēršanai. Ja ierīce darbojas nepareizi vai pārbaudes laikā ir konstatēti defekti, izskūvējiet vadītājstīgas lūmenu un notīriet katetra ārējo virsmu ar fizioloģisko šķīdumu, uzglabājiet katetru noslēgtā bioaizsardzības maisā un sazinieties ar Spectranetics vai EK pilnvaroto pārstāvi turpmākajām instrukcijām.

PIEZĪME. Kad vien iespējams, ar **AngioSculpt®** X katetru jāveic pēdējā asinsvada apstrāde.

21. Noņemiet koronāro vadītājstīgu un veiciet koronāro angiogrāfiju (tajā pašā skatījumā-os) kā 2. soli) mērķa bojājumā pēc visu ieviešanas pabeigšanas.

22. Noņemiet visus katetrus un pārvaldiet arteriālās piekļuves vietu saskaņā ar iestāžu protokolu.

X. RAŽOTĀJA IEROBEŽOTA GARANTĪJA

Ražotājs garantē, ka **AngioSculpt®** X oklūzijas balonkatetram nav nekādu materiālu un izgatavošanas defektu, ja to lieto, ievērojot derīguma termiņu, un iepakojums pirms lietošanas nav ticis atvērts un bojāts. Saskaņā ar šo garantiju ražotāja atbildība attiecas tikai uz jebkura defektīva **AngioSculpt®** X ar zālem pārkļāta katetra apmaiņu vai pirkuma cenas atlīdzināšanu. Ražotājs neuzņemas atbildību par jebkādu tīšu, netīšu vai izrietošu zaudējumu, kas radās **AngioSculpt®** X ar zālem pārkļāta katetra lietošanas laikā. Šī ierobežotā garantija nav spēkā, ja **AngioSculpt®** X ar zālem pārkļāta PTKA katetra bojājums radās tā neatbilstošas lietošanas, glabāšanas, apkopes vai pārveides dēļ, vai arī tādēļ, ka netika ievērota šī lietošanas instrukcija. **ŠĪ IEROBEŽOTĀ GARANTĪJA NEPĀRPROTAMI AIZSTĀJ VISAS CITAS TIEŠAS VAI NETIEŠAS GARANTĪJAS, TOSTARP NETIEŠU GARANTĪJU PAR IZSTRĀDĀJUMA PIEMĒROTĪBU PĀRDOŠANAI VAI TĀ DERĪGUMU KONKRĒTAM NOLŪKAM.** Nevienai personai vai organizācijai, tostarp ražotāja pilnvarotajam pārstāvim vai izplatītājam, nav tiesību pagarināt šīs ierobežotās garantijas termiņu vai papildināt tās saturu, un nevienš mēģinājums to darīt nevar būt vērsti pret ražotāju.

Vaistu padengtas perkutaninās transluminālās koronarinās angioplastikas (PTKA) baloninīs kateteris „AngioSculpt®”
Greitai pakeičiama (RX) ievadīšanas sistēma

Lithuanian / Lietuvių

NAUDOJIMO INSTRUKCIJA

PRIEŠ NAUDODAMI, ATIDŽIAI PERSKAITYKITE VISAS INSTRUKCIJAS PERSPĒJĪMŲ IR ATSARGUMO PRIEMONIŲ NESILAIKYMAS GALI SUKELTI KOMPLIKACIJŲ.

PASTABA: šīs instrukcijas taikomas visų skersmenų ir ilgų balioniniams kateteriams.

STERILUS: sterilizuotas etileno oksido dujomis. **Nepirogeniškas.** **Nenaudokite, jei pakuoūtė atidaryta arba pažeista.**

TURINYS: vienas (1) vaistu padengtas PTKA balioninis kateteris „AngioSculpt®”.

LAIKYMAS: laikykite sausoje, tamsioje, vėsioje vietoje.

I. ĮRENGINIO APRAŠYMAS

1. PTKA kateterio aprašymas

Vaistu padengtas PTKA balioninis kateteris „AngioSculpt®” yra standartinis PTKA kateteris su balionėliu distaliniaame gale. Distalinis kateterio galiukas yra su įprastu nailono mišinio balionėliu ir šveitimo elementu „Nitinol” su trimis spiraliniais ramščiais, jie apsisvinoja aplink balionėlį. Atramos sukuria židininis išplėtimo jėgos koncentracijas; jos sumažina balionėlio praslydimą ir padeda padidinti stenozinių arterijų skersmenį. Balionėlis yra padengtas specialia medžiaga, kuri apima antiproliferacinį vaistą, paklitakselį. Vaistu padengtas balionėlis yra sukurtas taip, kad išplėstų iki nurodyto skersmens ir ilgio esant nurodytam spaudimui. Įprasti radioterapiniai žymekliai padeda nustatyti balionėlio padėtį stenozėje.

1 pav. nurodoma distalinė kateterio dalis su balionėliu. Proksimalinis balionėlio galas yra prijungtas prie balionėlio pripūtimo kanalo. Gaminį siūloma naudoti greitai pakeičiamoje (RX) įvedimo platformoje, jį galima įsigyti 2,0–3,5 mm skersmens 0,5 mm intervalais, o galimas balionėlio ilgis yra 10, 15 ir 20 mm. Kateterio ilgis yra apytiksliai 137 cm ir yra suderinamas su 0,014 colio kreipiamuoju laidu ir 6F kateteriu. Kateteris yra sterilus ir skirtas naudoti vieną kartą.

1 pav. Distalinė vaistu padengto PTKA balioninio kateterio „AngioSculpt®” dalis



2. Padengimo vaistu aprašymas

Vaisto danga yra ne polimerinis preparatas, sudarytas iš paklitakselio kaip veikliosios farmacinės sudedamosios dalies ir pagalbinės NDGA rūgšties („Nordihidrogluonaietis” rūgšties). Dangalas padengia darbinį balionėlio paviršių, balionėlio kūgio dalį ir kateterio „AngioSculpt®” šveitimo elementą, kurio vidutinė paviršiaus koncentracija yra 3 µg/mm². Pagrindinė preparato funkcinė ypatybė yra paklitakselio išleidimas į kraujagysles sienelės audinį išpučiant.

II. INDIKACIJOS

Vaistu padengtas PTKA balioninis kateteris „AngioSculpt®” yra skirtas hemodinamiškai reikšmingai vainikinių arterijų stenozėi gydyti, įskaitant pakartotinę stento vidaus stenozę, siekiant pagerinti miokardo perfuziją.

III. KONTRAINDIKACIJOS

Kateterio „AngioSculpt®” negalima naudoti:

- koronarinės arterijos pažeidimams, kurie yra netinkami gydyti naudojant perkutaninę revaskuliarizaciją;
- koronarinės arterijos spazmams, kai nėra reikšmingos stenozės;
- pacientams, kuriems pasireiškė padidėjęs jautrumas paklitakselio ar su paklitakseliu susijusiems junginiams;
- pacientams, kurių negalima gydyti rekomenduojamais vaistais nuo tromboticų ir (arba) antikoaguliantais;
- krūtimi maitinantiems, nėščioms ar planuojančioms pastoti moterims arba vaikų susilaukti planuojantiems vyrams.

IV. PERSPĖJIMAI

- Siekiant sumažinti kraujagyslių pažeidimo tikimybę pripūsto balionėlio skersmuo turėtų sutapti su kraujagyslės skersmeniu proksimaliai ir distaliai stenozėms.
- PTKA pacientams, kurie netinkami vainikinių arterijų šuntavimo operacijai, reikia atidžiai apsvastyti, įskaitant galimą hemodinamikos palaikymą per PTKA, nes šių pacientų gydymas yra susijęs su ypatinga rizika.
- Kai kateteris susiduria su kraujagyslių sistema, jis turi būti manipuluojamas naudojant aukštos kokybės fluoroskopinio stebėjimo priemones. Nestumkite arba netraukite kateterio, nebent balionėlis yra visiškai išleistas naudojant vakuumą. Jei manipuluojant juntamas pasipriešinimas, prieš tęsdami, nustatykite pasipriešinimo priežastį.
- Išplėsdami balionėlį, neviršykite nominaliojo sprogimo slėgio (NSS). NSS yra pagrįstas „in-vitro“ bandymų rezultatais. Ne mažiau kaip 99,9 % balionėlių (95 % tikslumu) nesprogsa esant NSS arba mažesniai slėgiui. Siekiant išvengti per didelio slėgio rekomenduojama naudoti slėgio stebėjimo prietaisą.
- PTKA turėtų būti atliekama tik ligininėse, kuriose esant širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimui ar gyvybei pavojingai komplikacijai gali būti greitai atlikta skubi koronarinės arterijos šuntavimo operacija.
- Naudojant tik rekomenduojamą balionėlių išplėtimo terpe. Niekada nenaudokite oro ar dujų balionėliui išplėsti.
- Naudojami kateterį „AngioSculpt“X naujai įstatytame stente, elktės atsargiai. Kateteris „AngioSculpt“X nebuvo išbandytas klinikinių tyrimų metu dėl paskesnio stentų išplėtimo arba pažeidimų distaliai naujai įstatytų stentų.
- Naudokite įrenginį iki pakuotėje nurodytos galiojimo datos.

V. ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Nenardinkite kateterio „AngioSculpt“X į druskos tirpalo vonelę. Sąlytis su skysčiais prieš įstatant gali pakenkti terapinio vaisto įleidimui. Norėdami užtikrinti terapinio vaisto įleidimą, prieš naudodami, pakeiskite bet kokį įrenginį, kuris liestis su skysčiais.
- Kateterį „AngioSculpt“X reikia naudoti sausomis steriliomis pirštinėmis, kai įmanoma. Ruošiant ir įstatant padengtą kateterio „AngioSculpt“X balionėlio dalį reikia elgtis atsargiai.
- Kad užtikrintumėte terapinio vaisto įleidimą:
 - Prieš pasiekdami tikslinį pažeidimą, niekuomet neišplėskite kateterio „AngioSculpt“X.
 - Kateterį „AngioSculpt“X reikia efektyviai įstumti į numatytą vietą (t. y. ≤ 3 min.) ir iš karto išplėsti.
- Palaikykite balionėlį išplėstą mažiausiai 30 sekundžių.
- Būtina iš anksto išplėsti pažeidimą naudojant standartinį nepadengtą PTKA balionėlį.
- Kateterį „AngioSculpt“X visuomet stumkite ir traukite veikiant neigiamam slėgiui. Kai tik įmanoma, kateteris „AngioSculpt“X turėtų būti paskutinė kraujagyslių gydymo priemonė.
- Kateteris „AngioSculpt“X skirtas vieno paciento vienam pažeidimui gydyti; nenaudokite kateterio „AngioSculpt“X pakartotinai papildomiems pažeidimams išplėsti.
- Prieš atlikdami angioplastiką, apžiūrėkite kateterį, kad patikrintumėte, ar jis veikia, ar yra vientisas, ir užtikrintumėte, kad jo dydis ir ilgis yra tinkami konkrečiam pažeidimui, kuriam jis bus naudojamas.
- Kateterį „AngioSculpt“X turėtų naudoti tik gydytojai, kurie buvo išmokyti atlikti perkutaninę transluminacinę koronarinę angioplastiką.
- Tinkamą dvigubą gydymą antitrombotiniais, antikoagulantiniais ir vainikinės kraujagyslės plečiančiais vaistais reikia skirti prieš gydymą kateteriu „AngioSculpt“X; gydant ir po gydymo. Antitrombotinis gydymas praėjus mažiau kaip 3 mėnesiams po gydymo kateteriu „AngioSculpt“X nebuvo tirtas, o pirmojo žmogaus tyrimo metu pacientams buvo taikomas dvigubas antitrombotinis gydymas, jį sudaro aspirinas ir klopidozolis arba tiklopidas, mažiausiai 3 mėnesius po gydymo kateteriu „AngioSculpt“X.
- Kai galutikas yra apribotas, nesukite kateterio veleno didesnis nei 180 laipsnių kampų.
- Naudodami nesukite kateterio Luerio stebulės per 5 (penkis) pasukimus.

- Nestumkite arba netraukite kateterio „AngioSculpt“X per kreipiamosios vielos diskėlį.
- Kateterio manipuliacija, įskaitant stūmimą ir traukimą, turėtų būti atliekama laikant už „Hypotube“ koto.
- Jei manipuluojant kateterį juntamas pasipriešinimas arba įtariate, kad kreipiamoji viela yra sulinkusi, atsargiai pašalinkite visą kateterio sistemą (kateterį „AngioSculpt“X ir kreipiamąją vielą).
- Jei per fluoroskopiją nurodoma, kad kateteris „AngioSculpt“X išsiplėtė už kreipiamosios vielos galą, ištraukite kateterį ir pakartotinai prijunkite laidą, prieš vėl pradėdami jį naudoti.
- Kateterio „AngioSculpt“X nerekomenduojama naudoti kartu su kitais vaistinėmis preparatais padengtais balionėliais ar vaistinius preparatus išskiriančiais stentais tam pačiam pažeidimui gydyti arba per 90 dienų. Skirtingų vaistinių įrenginių derinių saugumas nebuvo įvertintas.
- NEGALIMA šio įrenginio sterilizuoti ar naudoti pakartotinai, nes šie veiksmai gali pakenkti įrenginio veikimui arba padidina užteršimo riziką dėl netinkamo paruošimo.
- Pakartotinis šio vienkartinio naudojimo įrenginio naudojimas gali sukelti rimtą paciento sužalojimą ar mirtį ir panaikina gamintojo garantijas.

VI. INFORMACIJA APIE VAISTĄ

Veikimo mechanizmas

Vaistu padengto PTKA balioninio kateterio „AngioSculpt“X dangoje yra paklitakselio, antiproliferacinio vaistinio preparato, jis specifiskai jungiasi ir stabilizuoja mikrotubules. Blokuodamas mikrotubulų depolimerizaciją, paklitakselis veikia lygiųjų raumenų ląstelių ir fibroblastų proliferacijos bei migracijos slopinimą, taip pat ekstraląstelinės matricos sekreciją. Šių poveikių derinys sukelia neointimalio hiperplazijos slopinimą ir todėl leidžia išvengti pakartotinės stenozės.

Farmakokinetika

Didžiausias paklitakselio plazmos lygis, išmatuotas po 10 minučių kiaulių modelyje, buvo 4,6 ng/ml, gerokai mažesnis nei mielosupresijos sumažis ≥ 85 ng/ml. Po 24 valandų paklitakselio plazmos koncentracija lygusi iki mažiau nei 0,4 ng/ml. NDGA pagalbinės medžiagos plazmoje nenustatyta (LOQ: 2 ng/ml). Todėl stebimas kateterio „AngioSculpt“X piko lygis ir bendroji serumo ekspozicija yra apytiksliai 50–200 kartų mažesnė už farmakologinį paklitakselio kiekį (3 val. infuzija, „Taxol“[®] pakuočių informacinis lapelis: $T_{1/2} = 12,1\text{--}20,2$ val., $C_{max} = 2\text{--}170\text{--}3\text{--}650$ ng/ml ir $AUC = 7\text{--}952\text{--}15\text{--}007$ ng²h/ml).

Po 10 minučių paklitakselio lygiai audinyje tiksliniam pažeidime siekė 7,1 % nominaliosios vaisto dozės, arba 142 ng/mg. Per 1–28 dienas audinių lygis stabilizavosi iki 1,1 % nominaliosios vaisto dozės, arba 15 ng/mg. Vidutinė paklitakselio koncentracija koronarinėse arterijose buvo apytiksliai 10 μM , o ji yra paklitakselio koncentracijos ribose (0,1–10 $\mu\text{M/L}$). Tai, kaip žinoma, slopina žmogaus arterijų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją (Axel ir kt., 1997). Pagalbinės NDGA medžiagos nepavyko nustatyti arterijų sienelėse.

Vaistų sąveika

Jokių recenzuojamų vaistų sąveikos tyrimų metu nebuvo atliktas kateterio „AngioSculpt“X vertinimas. Todėl dėl sąveikos su paklitakseliu reikėtų žr. visų kartu vartojamų vaistinių preparatų instrukcijas. Naudojant kateterį „AngioSculpt“X pacientui, vartojančiam vaistą, kuris, kaip žinoma, reaguoja su paklitakseliu, arba pacientui, kuris neseniai buvo gydomas kateteriu „AngioSculpt“X, reikia apsvastyti vietinę ir sisteminę sąveiką su vaistinėmis preparatais. Paklitakselis metabolizuojamas citochromu P450 izofermentais CYP2C8 ir CYP3A4 ir yra P-glikoproteino substratas. Medžiagos, kurios konkuruoja su šiais izofermentais arba juos slopina, gali padidinti paklitakselio kiekį. Reikėtų atsargiai skirti paklitakselio su žinomais substratais arba citochromu P450 izofermentų CYP2C8 ir CYP3A4 inhibitoriais, ypač jei nėra patikimų klinikinių duomenų apie vaisto sąveikos poveikį.

Kancerogeniškumas, genotoksiškumas ir reprodukcinė toksikologija

Nėra jokių ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, per kuriuos buvo įvertintas kancerogeninis paklitakselio potencialas. Panašiai nėra tinkamų ir gerai kontroliuojamų paklitakselio poveikio nėščioms moterims ar vyrams, ketinantiems susilaukti vaiku, tyrimų. Paklitakselio veikimo mechanizmas trukdo ląstelių proliferacijai stabilizuodamas mikrotubules, o tai ląstelių dalijimosi metu gali nulėmti chromosomų praradimą. Nors paklitakselis nebuvo mutageniškas „Ames“ bandymo metu arba CHO / HGPRT ir salmonelių tyrimuose, įrodyta, kad šis netiesioginis poveikis „in vitro“

ir „in vivo“ genotoksiškumo mikrobranduolių tyrimuose sukelia DNR fragmentaciją. Pranešta, kad paklitakselis sukelia chromosomų aberacijas pirminiuose žmogaus limfocituose.

Gydantis gydytojas turėtų įvertinti potencialią kateterio „AngioSculpt“[™] medicininę naudą dėl galimos genotoksinės ir reprodukcinės rizikos.

VII. ŠALUTINIAI POVEIKIAI

Galimi šalutiniai poveikiai apima, tačiau neapsiriboja, šiuos:

- mirtis
 - širdies priepuolis (ūminis miokardo infarktas)
 - visiška gydytos vainikinės arterijos okliuzija
 - koronarinės arterijos perpjovimas, perforacija, plyšimas ar sužalojimas
 - perikardo tamponada
 - gydytos kraujagyslės nepatekumamas / lėtas pratekumamas
 - skubus koronarinės arterijos šuntas (CABG)
 - skubi perkutaninė koronarinė intervencija
 - cerebrovaskulinis pažeidimas / insultas
 - pseudoaneurizma
 - pakartotinė išplėtos kraujagyslės stenozė
 - nestabili angina
 - tromboembolija arba išlaikyti įtaiso komponentai
- nereguliarus širdies ritmas (aritmija, įskaitant gyvybei pavojingas skilvelių aritmijas)
 - sunkus kraujospūdžio sumažėjimas (hipotenzija) / padidėjimas (hipertenzija)
 - koronarinės arterijos spazmas
 - hemoragija arba hematoma
 - gali prireikti perpilti kraują
 - chirurginis įsėjimo į kraujagyslės vietos gydymas
 - kelio tarp kraujagyslių arterijos ir venų sukūrimas kirkšnyje (arterioveninė fistulė)
 - reakcijos į vaistą, alerginės reakcijos į rentgeno dažus (kontrastinė medžiaga)
 - infekcija
 - alerginė reakcija į vaisto dangą

Gali būti ir kitų galimų nepageidaujamų reiškinių, kurie šiuo metu nenumatyti.

VIII. KLINIKINIO TYRIMO SANTRAUKA

Daugiacentris pirmą kartą žmonėms atliekamas klinikinis tyrimas TYRIMO APRAŠYMAS

C ATIVIRASIS buvo žmonėms pirmą kartą atliekamas daugiacentris kontroliuojamas atsitiktinių imčių vieną kartą aklas perspektyvus klinikinis tyrimas, kuriame buvo lyginamas naujasis paklitakseliu padengtas balionėlis „AngioSculpt“ su kitais identiškais komerciniais tikslais parduodamais balionėliais „AngioSculpt“ naudojant juos pacientams, kuriems nustatyta sunki (≥ 70 %) koronarinės arterijos metalo stento vidaus stenozė. Tyrimas įvertino paklitakselių dengtų balionėlių „AngioSculpt“ veiksmingumą, saugumą ir ūminį toleravimą slopinant metalo stento (BMS) stenozę.

Iš viso 61 pacientas buvo įtrauktas į tyrimą penkiose klinikose: 4 vietose Vokietijoje ir 1 vietoje Brazilijoje. 33 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti į paklitakseliu dengto balionėlio tyrimą ir 28 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti į kontrolinę nepadengto balionėlio grupę. Protokolas reikalavo, kad stebėseną apimtų kiekybinę koronarinę angiografiją (KKA), atliekamą per 6 mėnesius po indeksavimo procedūros, ir klinikinę stebėseną 30 dienų ir 6, 12 ir 24 mėnesių po indeksavimo procedūros.

Akloji nepriklausoma pagrindinė laboratorija atliko visų juostelių, skirtų intervencinei procedūrai, KKA analizę, visų 6 mėnesių stebėjimo angiografiją, tikslinio pažeidimo revaskuliarizaciją iki 6 mėnesių stebėjimo ir kitų neplanuotų angiografijų ar pakartotinių infuzijų analizę. Be to, aklas nepriklausomas Klinikinių įvykių komitetas (KJK) nagrinėjo visus mirties atvejus, miokardo infarktus, tikslinius pažeidimus ir tikslines kraujagyslių revaskuliarizacijas, įtaiso gedimus. Pirminis veiksmingumo tikslas buvo parodyti sumažėjusį segmento vėlyvojo spindžio netekimą (VSN) padengto balionėlio grupėje, palyginti su nedengto balionėlio grupe, per 6 mėnesius pagal KKA analizę. Antriniai požymiai buvo 6 mėnesių trukmės sėkmingos procedūros, svarbiausi nepageidaujami širdies ir širdies (MACE) – individualūs klinikiniai mirties atvejai, stento trombozė, miokardo infarktas ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacija. Be to, siekiant įvertinti ilgalaikį saugumą ligoniai buvo stebimi dėl tų pačių atskirų klinikinio mirties atvejų, stento trombozės, miokardo infarkto ir koronarinės revaskuliarizacijos per 12 mėnesių.

Rezultatai buvo išanalizuoti pagal ketinimus gydyti (ITT) ir išankstinį protokolą (PP). ITT populiaciją sudarė pacientų grupavimas pagal atsitiktinių imčių paskyrimą, neatsižvelgiant į faktinį gydymą. PP populiaciją sudarė pacientų grupavimas pagal faktinį gydymą. Visi 28 pacientai (ir 30 pažeidimų), atsitiktinai atrinkti į nepadengto balionėlio grupę, buvo sėkmingai gydyti naudojant nepadengtą įtaisą „AngioSculpt“ ir galėjo būti įtraukti į ITT ir PP analizę. Kadangi 3 pacientai iš padengto balionėlio grupės negavo gydymo padengto balionėlio „AngioSculpt“, 3 pacientai iš 33 pacientų ir pažeidžiamų ITT populiacijos grupėje buvo pašalinti iš PP populiacijos paliekant 30 pacientų / pažeidimų PP populiacijos grupėje.

PAGRINDINIS EFEKTYVUMAS

Vėlyvasis spindžio netekimas per 6 mėnesius

C ATIVIRASIS tyrimas atitiko pirminį VSN tyrimo baigtinį tašką (apskaičiuotą kaip angiografinio segmento mažiausio spindžio skersmens (MSS) po procedūros ir 6 mėnesių stebėjimo laikotarpio skirtumą), jis buvo įvertintas atliekant KKA. VSN 6 mėnesius nepadengto balionėlio grupėje buvo 0,48 ± 0,51 tiek ITT, tiek PP analizė, palyginti su 0,17 ± 0,40 (p = 0,01) ir 0,12 ± 0,26 (p = 0,009) padengto balionėlio ITT ir PP grupėse (1 lentelė).

1 lentelė. VSN per 6 mėnesių stebėseną pagal KKA (ITT ir PP populiacijos)

		Gyventojai	Pažeidimai, kuriuos galima taikyti analizei	Nepadengtas balionėlis	Paklitakseliu padengtas balionėlis	p vertė
Segmento VSN, mm	ITT		27 nepadengt./ 27 padengt.	0,48 ± 0,51*	0,17 ± 0,40*	0,01
Segmento VSN, mm	PP		27 nepadengt./ 24 padengt.	0,48 ± 0,51*	0,12 ± 0,26*	0,009

* Vertės yra vid. ± SD

ANTRINIS POZICIJOS IR VYKDOMAS SAUGUMO STEBĖJIMAS

Procedūrinė sėkmė

Remiantis protokolu, kuriame procedūrinė sėkmė buvo < 50 % skersmens stenozės (pagal „Core Lab“ analizę) ir ligoninėje esančios MACE nebuvimas, trys pacientai, kuriems buvo negalima kirsti / paslinkti „AngioSculpt“ į priekį, buvo priskiriami įtaiso gedimams, bet ne procedūrinėmis nesėkmėmis. Be to, kadangi protokole teigiama, kad procedūrinis sėkmės rodiklis apskaičiuojamas kaip pacientų, kurie pasiekia procedūrinę sėkmę ir dalijami iš bendro pacientų, gydytų vaistu padengtu įrenginiu „AngioSculpt“, skaičiaus, 3 pacientai, kurie buvo negydyti įrenginiu „AngioSculpt“, buvo pašalinti iš procesinių sėkmės rodiklių apskaičiavimo. Taigi sėkmingo gydymo rezultatas buvo 100 % vaistu padengto balionėlio grupėje ir 92,6 % vaistų nepadengto balionėlio grupėje. Nesėkmės šaltinis vaistu nepadengto balionėlio grupėje buvo vienas pacientas, jis ligoninėje patyrė MACE, ir kitas pacientas, kurio KKA buvo > 50 % galutinio likutinio skersmens stenozės. Sėkmės rodikliai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Procedūrinis sėkmės rodiklis

Procedūrinis sėkmės rodiklis	Nepadengtas balionėlis	Paklitakseliu padengtas balionėlis	p vertė
Sėkmės rodiklis, sėkmė / visi pacientai, gydyti įrenginiu „AngioSculpt“ (%)	25/27† (92,6 %)*	30/30 (100 %)*	0,2

Vertės yra n (%) *Angiograma negalima vienam pacientui nepadengto balionėlio grupėje, todėl negalime būti tikri dėl sėkmingos procedūros; todėl N = 27 pacientai.

MACE iki 6 mėnesių

ANustatytas MACE buvo apibrėžtas kaip širdies mirtis, tikslinės kraujagyslės MI arba kliniškai valdoma tikslinio pažeidimo revaskuliarizacija (TLR) per 6 mėnesius. MACE normos buvo apskaičiuojamos skaičiuojant vieną įvykių tipą vienam pacientui: kai pacientas pasiekė tikslinį tašką, to paties paciento tolesni įvykiai nebuvo skaičiuojami. Per 6 mėnesius po indeksavimo procedūros bendrasis MACE rodiklis buvo 32,1 % nepadengto balionėlio grupėje ir 6,1 % padengto balionėlio grupėje. Tikslinės kraujagyslės MI (TV-MI) norma buvo 7,1 % nepadengto balionėlio grupėje ir 0 padengto balionėlio grupėje. Kliniškai veikiamo TLR dažnis buvo 32,1 % nepadengto balionėlio grupėje, palyginti su 3 % padengto balionėlio

grupėje. Jokių pacientų nemirė dėl širdies problemų nepadengto balionėlio grupėje ir 1 pacientas (3 %) patyrė širdies mirtį padengto balionėlio grupėje. Nustatyta, kad širdies mirtis padengto balionėlio grupėje yra antrinė, palyginti su netikslinės kraujagyslės MI dėl ne TVR, atliktos dieną prieš mirtį. 3 ir 4 lentelėje apibendrinami MACE rodikliai iki 6 mėnesių po procedūros ITT ir PP populiacijose.

3 lentelė. MACE antrinis baigtinis taškas per 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį, ITT populiacija

Antrinis baigtinis taškas	Nepadengtas balionėlis, N = 28 pacientai	Paklitakseliu padengtas balionėlis, N = 33 pacientai	p vertė
Bet koks MACE	9 (32,1 %)	2 (6,1 %)	0,016
Širdies liga	0	1 (3,0 %)	1,0
Numat. krauj. MI	2* (7,1 %)	0	0,21
Kliniškai gautas TLR	9* (32,1 %)	1 (3,0 %)	0,004

Vertės n (%) *Vienas pacientas iš nepadengto balionėlio grupės patyrė du TV-MI ir vieną TLR, tačiau skaičiuojama, kad baigtiniai taškai pasiekti vieną kartą įprastomis sąlygomis.

4 lentelė. MACE antrinis baigtinis taškas per 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį, PP populiacija

Antrinis baigtinis taškas	Nepadengtas balionėlis, N = 28 pacientai	Paklitakseliu padengtas balionėlis, N = 30 pacientai	p vertė
Bet koks MACE	9 (32,1 %)	1 (3,3 %)	0,005
Širdies liga	0	1 (3,3 %)	1,0
Numat. krauj. MI	2* (7,1 %)	0	0,23
Kliniškai gautas TLR	9* (32,1 %)	0	0,0006

Vertės n (%) *Vienas pacientas iš nepadengto balionėlio grupės patyrė du TV-MI ir vieną TLR, tačiau skaičiuojama, kad baigtiniai taškai pasiekti vieną kartą įprastomis sąlygomis.

Individualūs kliniškai galutiniai taškai iki 6 mėnesių

Visi pacientai buvo stebimi dėl atskirų kliniškinių stento trombozės požymių (atsiradimo ir laiko), mirties (širdies ir ne širdies), MI (tikslinės kraujagyslės ar bet kokio infarkto) ir pakartotinės revaskuliarizacijos (kliniškai valdomos TLR, kliniškai pagrįstos TVR, bet kokios revaskuliarizacijos) per 6 mėnesius. Individualūs kliniškai galutiniai taškai buvo apskaičiuoti skaičiuojant vieną kiekvieno tipo paciento atvejį; kartą. Nei vienoje grupėje nebuvo jokių stentų trombozės atvejų. Be ankstesniame skyriuje minėtos širdies mirties atvejo (MACE per 6 mėnesius), vienas pacientas nepadengto balionėlio grupėje, sergantis šia liga, mirė ne nuo širdies ligos (ITT ir PP analizė). MI lygis abiejose grupėse buvo panašus. Klinikinio TVR rodiklis nepadengto balionėlio grupėje buvo 35,7 %, įskaitant 9 pacientus (32,1 %), kurie taip pat atliko kliniškų TLR (ITT ir PP) galutinį tašką. Nepadengto balionėlio grupėje vienas pacientas patyrė kliniškai pagrįstą TLR (taigi ir TVR) ITT analizėje. Kadangi šis pacientas buvo neįtrauktas į PP populiaciją dėl to, kad negavo su vaistu padengto „AngioSculpt“, nė vienas pacientas padengto balionėlio grupėje PP populiacijoje nepatyrė kliniškų TVR ar TLR. Individualių kliniškų galutinių taškų rodikliai per 6 mėnesius yra nurodyti 5 ir 6 lentelėse, jose apibendrinami įvykiai iki 12 mėnesių.

Bet kokia mirtis, bet koks miokardo infarktas, koronarinė revaskuliarizacija ir stento trombozė iki 24 mėnesių

Nors tai nebuvo formaliosios antrinės baigties taško analizės dalis, visi pacientai taip pat buvo stebimi dėl mirties, inhalacijos, koronarinės revaskuliarizacijos ir stento trombozės per 24 mėnesius. Nuo 6 iki 12 mėnesio stebėjimo mirė vienas pacientas grupėje, kurioje naudojamas padengtas balionėlis, antrinė TV-MI ir galimai labai vėlyva stento trombozė (ST). Šio paciento mirtis dėl širdies problemų buvo klasifikuota kaip nesusijusi su tyrimo įtaisu ar procedūra tyrėjui vertinant, ir tai patvirtino CEC. CEC papildomai nustatė galimą labai vėlyvą ST ir TV-MI kaip konservatyvią priemonę remiantis tuo, kad buvo nepakankamai šaltinio dokumentų norint išskirti šiuos įvykius. Kadangi galima stento trombozė įvyko > 1 m. po indekso procedūros (po 1 m. ir 3 d.), tai buvo klasifikuota kaip labai vėlyva pagal ARC sutarimo dokumentus; tačiau kadangi tai įvyko per 1 m. 12 ± 2 mėn. stebėjimo laikotarpį, tai buvo įtraukta į 12 mėn. įvykio rodiklių apskaičiavimą. 5 (ITT) ir 6 (PP) lentelėje apibendrinti įvykio rodikliai iki 24 mėn. stebėjimo.

5 lentelė. Pripažinta mirtis, miokardo infarktas, vainikinių arterijų revaskuliarizacija ir stento trombozė iki 24 mėn, ITT populiacija

Kliniškai galutinio taško įvykis	Nepadengtas balionėlis, N = 28 pacientai	(n)*	Paklitakseliu padengtas balionėlis, N = 33 pacientai	(n)*	p vertė
Įvykiai per 6 mėn.					

Bet kokia stento trombozė	0	28	0	33	-
Bet kokia mirtis	1 (3,6 %)	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Širdies	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Ne širdies	1 (3,6 %)	28	0	33	0,46
Bet koks MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,6
Numat. krauj. MI	2 (7,1 %)	28	0	33	0,21
Nenumat. krauj. MI	0	28	1 (3,0 %)	33	1,0
Kliniškai gautas TLR	9 (32,1 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,004
Kliniškai gautas TVR†	10 (35,7 %)	28	1 (3,0 %)	33	0,0016
Bet kokia revaskuliarizacija‡	12 (42,9 %)	28	6 (18,2 %)	33	0,05

Įvykiai per 12 mėn.					
Bet kokia stento trombozė	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Bet kokia mirtis	1 (3,6 %)	28	2 (6,3 %)	32	1,0
Širdies	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Ne širdies	1 (3,6 %)	28	0	31	0,47
Bet koks MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,3 %)	32	1,0
Numat. krauj. MI	2 (7,4 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,6
Nenumat. krauj. MI	0	27	1 (3,1 %)	32	1,0
Kliniškai gautas TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,004
Kliniškai gautas TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,0016
Bet kokia revaskuliarizacija‡	12 (44,4 %)	27	7 (21,9 %)	32	0,094

Įvykiai per 24 mėn.					
Bet kokia stento trombozė	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Bet kokia mirtis	1 (3,6 %)	28	3 (9,4 %)	32	0,6
Širdies	0	27	2 (6,3 %)	32	0,5
Ne širdies	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Bet koks MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,3 %)	32	0,7
Numat. krauj. MI	3 (11,1 %)	27	1 (3,2 %)	31	0,3
Nenumat. krauj. MI	0	27	1 (3,2 %)	31	1,0
Kliniškai gautas TLR	9 (33,3 %)	27	1 (3,3 %)	30	0,004
Kliniškai gautas TVR†	10 (37,0 %)	27	2 (6,7 %)	30	0,008
Bet kokia revaskuliarizacija‡	12 (44,4 %)	27	7 (22,6 %)	31	0,097

Vertės yra n (%)

* Pacientų skaičius, kurių duomenys pasiekiami apskaičiuoti. Pavyzdžiui, pagal grupės, kurioje naudojamas nepadengtas balionėlis, 12 mėn. duomenis vienas pacientas mirė (širdies problemos) prieš atliekant 6 mėn. stebėjimą, todėl n = 27, išskyrus bet kokią / ne su širdies problemomis susijusią mirtį, tokiu atveju n = 28. Pagal grupės, kurioje naudojamas padengtas balionėlis, 12 mėn. duomenis vienas pacientas be 12 mėn. stebėjimo ir kitas pacientas, miręs nuo širdies problemų, ne TV-MI, ir bet kokia revaskuliarizacija, todėl n = 32 šiems parametrams ir n = 31 likusiems parametrams.

†TVR apima TVR / ne TLR ir ITT

‡Bet kokios revaskuliarizacijos pacientai su TLR, TVR ir ne TVR

6 lentelė. Pripažinta mirtis, miokardo infarktas, vainikinių arterijų revaskuliarizacija ir stento trombozė iki 24 mėn, PP populiacija

Klinikinis galutinio taško įvykis	Nepadengtas balionėlis, N = 28	(n)*	Paklitakseliu padengtas balionėlis, N = 30 pacientai	(n)*	p vertė
Įvykiai per 6 mėn.					
Bet kokia stento trombozė	0	28	0	30	-
Bet kokia mirtis	1 (3,6 %)	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Širdies	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Ne širdies	1 (3,6 %)	28	0	30	0,48
Bet koks MI	2 (7,1 %)	28	1 (3,3 %)	30	0,61
Numat. krauj. MI	2 (7,1 %)	28	0	30	0,23
Nenumat. krauj. MI	0	28	1 (3,3 %)	30	1,0
Kliniškai gautas TLR	9 (32,1 %)	28	0	30	0,0006
Kliniškai gautas TVR†	10 (35,7 %)	28	0	30	0,0003
Bet kokia revaskuliarizacija‡	12 (42,9 %)	28	5 (16,7 %)	30	0,04
Įvykiai per 12 mėn.					
Bet kokia stento trombozė	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Bet kokia mirtis	1 (3,6 %)	28	2 (6,9 %)	29	1,0
Širdies	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Ne širdies	1 (3,6 %)	28	0	28	1,0
Bet koks MI	2 (7,4 %)	27	2 (6,9 %)	29	1,0
Numat. krauj. MI	2 (7,4 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,6
Nenumat. krauj. MI	0	27	1 (3,5 %)	29	1,0
Kliniškai gautas TLR	9 (33,3 %)	27	0	28	0,0007
Kliniškai gautas TVR†	10 (37,0 %)	27	0	28	0,0003
Bet kokia revaskuliarizacija‡	12 (44,4 %)	27	6 (20,7 %)	29	0,09
Įvykiai per 24 mėn.					
Bet kokia stento trombozė	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Bet kokia mirtis	1 (3,6 %)	28	3 (10,3 %)	29	0,6
Širdies	0	27	2 (6,9 %)	29	0,5
Ne širdies	1 (3,6 %)	28	1 (3,7 %)	27	1,0
Bet koks MI	3 (11,1 %)	27	2 (6,9 %)	29	0,7
Numat. krauj. MI	3 (11,1 %)	27	1 (3,6 %)	28	0,4
Nenumat. krauj. MI	0	27	1 (3,6 %)	28	1,0
Kliniškai gautas TLR	9 (33,3 %)	27	0	27	0,002
Kliniškai gautas TVR†	10 (37,0 %)	27	1 (3,7 %)	27	0,005
Bet kokia revaskuliarizacija‡	12 (44,4 %)	27	6 (21,4 %)	28	0,09

Vertės yra n (%)

* Pacientų skaičius, kurių duomenys pasiekiami apskaičiuoti. Pavyzdžiui, pagal grupės, kurioje naudojamas nepadengtas balionėlis, 12 mėn. duomenis vienas pacientas mirė (širdies problemos) prieš atliekant 6 mėn. stebėjimą, todėl n = 27, išskyrus bet kokią / ne su širdies problemomis susijusią mirtį, tokiu atveju n = 28. Pagal grupės, kurioje naudojamas padengtas balionėlis, 12 mėn. duomenis vienas pacientas be 12 mėn. stebėjimo ir kitas pacientas, miręs nuo širdies problemų, ne TV–MI, ir bet kokia revaskuliarizacija, todėl n = 29 šiems parametrams ir n = 28 likusiems parametrams.

†TVR apima TVR = ne TLR ir TLR

‡Bet kokios revaskuliarizacijos pacientai su TLR, TVR ir ne TVR

MEDŽIAGOS, KURIAS REIKIA NAUDOTI SU KATERTERIU „ANGIOSCULPT®X“
ISPĖJIMAS – naudokite tik vienkartinius gaminius.

Nesterilizuokite pakartotinai ir pakartotinai nenaudokite.

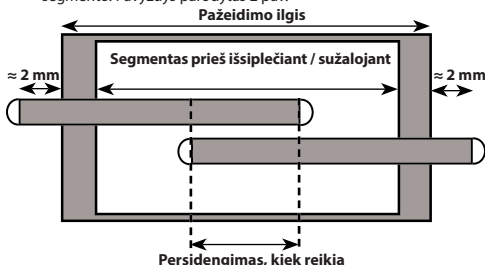
- Šlaunies, žasto arba radialinės kreipiamasis kateteris (≥ 6F)
- Hemostatinis vožtuvas
- Kontrastinė medžiaga, atsiesta santykiu 1:1 su įprastu druskos tirpalu
- Sterilus heparinizuotas įprastos druskos tirpalas
- 10 cc ir 20 cc švirkštai praplauti ir balionėliui paruošti
- Išplėtimo įtaisais (indefliatoriai)
- 0,014 col. vainikinių arterijų kreipiamoji viela
- Kreipiamosios vielos įstūmimo įtaisais
- Kreipiamosios vielos sukimo momento įtaisais
- Radiografinė kontrastinė medžiaga
- Kolektorių (slėgiui matuoti ir kontrastinei medžiagai įleisti), išplėtimo slėgio vamzdelis

IX. NAUDOJIMO NURODYMAI

Kateterio „AngioSculpt®X“ paruošimas ir naudojimas

Prieš naudodami kateterį „AngioSculpt®X“, atidžiai apžiūrėkite, ar kateteris nepažeistas ir sveikas. Nenaudokite, jei kateteris turi įlenkimų, mazgelių, jam trūksta komponentų arba yra kitaip pažeistas. Nenaudokite, jei vidinė pakuočė atidaryta arba pažeista.

1. Skirkite pacientui tinkamą dvigubą gydymą antitromboticiniais, antikoagulantiniais ir vainikinės kraujagysles plečiančiais vaistais pagal institucijos protokolą, skirtą perkutaninei koronarinei intervencijai.
2. Atlikite vainikinės arterijos angiogramą taip, kad geriau matytumėte numatytą pažeidimą, prieš naudodami įtaisą.
3. Nustatykite pasirinktą 0,014 col. vainikinės arterijos kreipiamąją vielą už numatyto pažeidimo.
4. Iš anksto išplėskite pažeidimą su nepadengtu standartiniu PTKA balionėliu, kurio dydis mažesnis nei kraujagyslės.
5. Jei gydymui baigti reikia kelių kateterių „AngioSculpt®X“, nuosekliai naudojami kateteriai „AngioSculpt®X“ turi būti minimalaus dydžio ir nustatyti taip, kad balionėliai persidengtų, kiek reikia, kad uždegtų pažeidimą ir išankstinio išplėtimo segmento ribas. Kateteris „AngioSculpt®X“ turi būti išplėstas maždaug 2 mm proksimaliai ir distaliai nuo išankstinio išplėtimo segmento. Būkite atsargūs, kad be reikalo neįsplestumėte viso išplėtimo segmento. Pavyzdys parodytas 2 pav.



2 pav. Balionėliai yra tokio dydžio, kad persidengtų tik tiek, kiek reikia, norint tinkamai gydyti pažeidimą

6. Naudodami kateterį metodu, išimkite tinkamo dydžio (≤ 1,0 x nuorodinis kraujagyslių skersmuo (NKS)) kateterį „AngioSculpt®X“ iš sterilios pakuočės ir padėkite ant sterilios srities.
Įspėjimas: prieš naudojant balionėlį „AngioSculpt®X“ reikia imti sausomis steriliomis pirštinėmis, jei įmanoma. Reikia imtis atsargumo priemonių siekiant sumažinti nereikalingą kontaktą su padengta kateterio „AngioSculpt®X“ balionėlio dalimi prieš paruošiant ir įstatant.
7. Išimkite zoną iš kreipiamosios vielos liumeno ir apsauginį vamzdelį iš balionėlio.
8. Apžiūrėkite kateterį, kad užtikrintumėte, jog visi komponentai sveiki.
9. Praplaukite kreipiamosios vielos liumeną su druskos tirpalu, nesuslapindami balionėlio.
Įspėjimas: neįmerkite kateterio „AngioSculpt®X“ į druskos tirpalo vonelę. Prieš naudodami, pakeiskite bet koki įtaisą, jei jo balionėlis lietėsi su skysčiais.
10. Privirpinkite 20 cc švirkštą, pripildytą 2–3 cc radiografinės kontrastinės medžiagos, prie kateterio balionėlio išplėtimo lizdo.
11. Ištraukite / pašalinkite orą iš kateterio balionėlio liumeno, naudodami 20 cc švirkštą, pripildytą 2–3 cc radiografinės kontrastinės medžiagos, ir palikite vakuumą 30 sekundžių.
12. Švelniai išleiskite vakuumą iš 20 cc švirkšto ir nuimkite jį nuo balionėlio išplėtimo lizdo.
13. Prijunkite išplėtimo įtaisą (indefliatorių), pripildytą radiografinės kontrastinės medžiagos ir įprasto druskos tirpalo mišinio santykiu 50:50, prie balionėlio išplėtimo lizdo, sukurdami meniską. Neleiskite, kad į kateterio balionėlio liumeną patektų oro burbuliukų.
14. Pašalinkite juos, naudodami išplėtimo prietaisą, užfiksuojant vakuumą.

PASTABA: visas oras turi būti pašalintas iš balionėlio ir pakeistas kontrastine medžiaga prieš įstatant į kūną (kartokite 11–14 veiksmus, jei reikia).

Įspėjimas: norėdami užtikrinti gydymą poveikį, prieš pasiekdami pažeidimo vietą, niekada neįspūskite kateterio „AngioSculpt®X“.

15. Perkiškite kateterį „AngioSculpt®X“ per arterijos kreipiamąją vielą į pažeidimo vietą.

PASTABA: grąžinant kateterį ant kreipiamosios vielos kateteris turi būti paremtas užtikrinant, kad kreipiamoji viela nesiliečia su balionėliu. Nestumkite arba netraukite kateterio „AngioSculpt®X“ per kreipiamosios vielos diskelį. Nestumkite arba netraukite kateterio, nebent balionėlis yra visiškai išleistas naudojant vakuumą. Jei manipuliuojant juntamas pasipriešinimas, prieš tęsdami, nustatykite pasipriešinimo priežastį.

Įspėjimas: Norint užtikrinti, kad vaistas būtų įleistas, kateteris „AngioSculpt®X“ turi būti efektyviai įstumtas į numatytą vietą ir iš karto išplėstas. Palaikykite balionėlį išplėstą mažiausiai 30 sekundžių.

16. Nustatykite balionėlį pagal pažeidimą, užtikrindami uždengimą bent 2 mm proksimaliai ir distaliai už išankstinio pažeidimo išplėtimo ribų, ir išplėskite balionėlį iki atitinkamo slėgio (žr. suderinamumo schemą gaminio pakuotėje).

17. Išplėskite balionėlį „AngioSculpt®X“ pagal toliau rekomenduojamą protokolą:

- 2 atmosferos
- Padidinkite išplėtimo slėgį 2 atmosferomis kas 10–15 sekundžių, kol įtaisas visiškai išsiplės
- Galima išplėsti iki didžiausio slėgio, kuris yra < NSS, gydytojo nuožiūra (atsižvelgiant į numatomą įtaiso išplėtimo skersmenį taikant pateiktą slėgį)

18. Atlikite numatyto pažeidimo arterijų angiogramą (laikantis to paties požiūrio kaip 2 veiksmė), atlikdami gydymą įtaisu.

19. Norėdami ištraukti kateterį „AngioSculpt®X“, taikykite neigiamą slėgį išplėtimo įtaisiui ir patvirtinkite, kad balionėlis yra visiškai išleistas. Kateteris turi būti ištrauktas tik suėmus „Hypotube“ kotą.

PASTABA: kai galiukas yra apribotas, nesukite kateterio veleno didesniu nei 180 laipsnių kampu. Naudojami nesukite kateterio Luerio movos daugiau nei penkis (5) kartus. Kateteris turi būti manipuliuojamas, įskaitant įstatymą ir ištraukimą, suėmus kateterio kotą.

20. Apžiūrėkite visus komponentus, kad užtikrintumėte, jog kateteris sveikas. Laikykites institucinių procedūrų, taikomų biologinių pavojų šalinimui. Jei per apžiūrą atsiranda įtaiso gedimų arba pastebima pažeidimų, praplaukite kreipiamosios vielos liumeną ir nuvalykite išorinį kateterio paviršių druskos tirpalu, laikykite kateterį sandariame maišelyje, apsaugančiame nuo biologinio pavojaus, ir susisieki su „Spectranetics“ arba EB įgaliotuoju atstovu, norėdami gauti daugiau informacijos.

PASTABA: kai tik įmanoma, kateteris „AngioSculpt®X“ turėtų būti paskutinė kraujagyslių gydymo priemonė.

21. Pašalinkite arterijų kreipiamąją vielą ir atlikite numatytojo pažeidimo arterijų angiogramą (laikantis to paties požiūrio kaip 2 veiksmė), atlikdami visus veiksmus.

22. Ištraukite visus kateterius ir tvarkykite arterijos prieigos vietą pagal institucijos protokolą.

X. RIBOTOJI GAMINTOJO GARANTIJA

Gamintojas garantuoja, kad vaistu padengtas PTKA balioninis kateteris „AngioSculpt®X“ neturi medžiagos arba gamybos defekto, kai jis naudojamas iki nurodytos „Naudoti iki“ datos ir kai pakuotė yra neatidaryta ir nepažeista iš karto prieš naudojant. Gamintojo atsakomybė pagal šią garantiją yra ribojama bet kokio vaistu padengto PTKA kateterio „AngioSculpt®X“ su defektais pakeitimu arba pirkimo kainos grąžinimu. Gamintojas neatsako už atsitiktinius, specialiuosius arba logiškai išplaukiančius pažeidimus, atsiradusius dėl vaistu padengto PTKA kateterio „AngioSculpt®X“ naudojimo. Vaistu padengto PTKA kateterio „AngioSculpt®X“ pažeidimui dėl netinkamo naudojimo, pakeitimo, netinkamo laikymo, tvarkymo arba bet kokio kitokio šių instrukcijų nesilaikymo ši ribotoji garantija netaikoma. **ŠI RIBOTOJI GARANTIJA YRA IŠSKIRTINĖ IR**

PAKEIČIA VISAS KITAS AIŠKIAS AR NUMANOMAS GARANTIJAS. BE TO, NETEIKIAMOS JOKIOS GARANTIJOS, SUSIJUSIOS SU PERKAMUMU IR TINKAMUMU TAM TIKRAM TIKSLUI. Joks fizinis ar juridinis asmuo, įskaitant bet koki gamintojo įgaliotąjį atstovą arba pardavėją, neturi teisės pratešti arba išplėsti šios ribotosios garantijos, o bet koks ketinimas tai padaryti negali būti įgyvendintas be gamintojo sutikimo.

THIS PAGE INTENTIONALLY LEFT BLANK



Catalogue Number ◆

Número do catálogo
Каталожен номер
Номер по каталогу
Katalog Numarasi
Katalogové číslo
Katalooginumber
Katalógusszám
Kataloga numurs
Katalogo numeris



Lot Number ◆

Número de lote
Партиден номер
Номер партии
Parti Numarasi
Sériové číslo
Partii number
Sarzzszám
Partijas numurs
Partijos numeris



Balloon Outer Diameter ◆

Diâmetro externo do balão
Външен диаметър на балона
Внешний диаметр баллона
Balon Dış Çapı
Vnější průměr balónku
Balloon välislaabimõõt
A ballon külső átmérője
Balona ārējais diametrs
Īsorisin balonēlio skersmuo



Max. Guidewire Compatibility ◆

Compatibilidade max. do fio-guia
Макс. съвместимост с водач
Макс. совместимый направлятель
Maks. Kilavuz Tel Uyumluluğu
Max. kompatibilita s vodicím drátem
Maksimaalne juhtvarda ühilduvus
Maximális vezetődrt-kompatibilitás
(vezetődrt külső átmérője)
Maks. vaditājstīgas savietojamība
Didž. kreipiamosios vielos suderinamumas



Balloon Length ◆

Comprimento do balão
Дължина на балона
Длина баллона
Balon Uzunluğu
Délka balónku
Balloon pikkus
A ballon hossza
Balona garums
Balionėlio ilgis

Nominal Pressure (NP)

Nominal Pressure (NP) ◆

Pressão Nominal (NP)
Номинално налягане (NP)
Номинальное давление (NP)
Nominal Basıncı (NP)
Jmenovitý tlak (NP)
Nominaalrõhk (NP)
Névleges nyomás (Nominal Pressure, NP)
Nominalais spiediēns (NP)
Nominalusis slėgis (NS)

Rated Burst Pressure (RBP)

Rated Burst Pressure (RBP) ◆

Pressão de ruptura nominal (RBP)
Номинално налягане на спукване (RBP)
Расчетное давление разрыва (RBP)
Ölçülü Patlama Basıncı (RBP)
Jmenovitý destrukční tlak (RBP)
Nominaalne lõhkemisrõhk (RBP)
Névleges felhasadási nyomás
(Rated Burst Pressure, RBP)
Nominalais pārsprieguma spiediēns (RBP)
Nominalusis sprogimo slėgis (NSS)



Keep Dry ◆

Manter seco
Пазете сухо
Береж от влаги
Kuru Verde Tutun
Uchovávejte v suchu
Hoidke kuivana
Szárazon tartandó!
Turèt sausa vietà
Laikykite sausai



Use-by Date ◆

Data de Validade
Срок на годност
Дата истечения срока годности
Son kullanım tarihi
Datum spotřeby
Kasutada enne kuupäeva
Lejárati dátum
Deriguma terminš
Tinkamumo naudoti data

QTY

Quantity ◆

Quantidade
Количество
Количество
Adedi
Množství
Kogus
Mennyiség
Daudzums
Kiekis

Pressure atm (kPa)

Pressure atm (kPa) ◆

Pressão atm (kPa)
Атмосфери на налягане (kPa)
Давление атм. (кПа)
Basıncı atm (kPa)
Tlak ÁTM (kPa)
Rõhk atm (kPa)
Atmoszféranyomás (kPa)
Atm. spiediēns (kPa)
Slėgis atm (kPa)



Upper Limit of Temperature ◆

Limite Superior de Temperatura
Горно ограничение на температурата
Верхний предел температуры
Maksimum Isi Düzeyi
Horní hranice teploty
Temperatuuri ülemine piir
Felső hőmérsékleti határérték
Augšējā temperatūras robeža
Viršutinė temperatūros riba

Recommended Guide Catheter (Min. GC ID)

Recommended Guide Catheter (Min. GC ID) ♦

Cateter-guia recomendado (D.I min. do CG)
Препоръчан насочващ катетър (мин. GC ID)
Рекомендованный направляющий катетер (мин. вн. диам. напр. катетера)
Tavsiye Edilen Kılavuz Kateter (Min. GC ID)
Doporučený vodič katétru (Min. GC ID)
Soovitatud juhtkateeter (Min. GC ID)
Javasolt vezetőkatéter (vezetőkátéter minimális belső átmérője)
Ieteicamais vadotnes katetrs (min. GC ID)
Rekomenduojamas kreipiamasis kateteris (maž. KK ID)



Consult Instructions for Use (IFU) ♦

Consulte as Instruções de Uso (IFU)
Вижте инструкциите за употреба (IFU)
Ознакомьтесь с инструкцией по применению
Kullanım Talimatlarını Danışın (IFU)
Přečtete si návod k použití
Vaadake kasutusjuhendist (IFU)
Olvasza el a „Használati utasítás”-t (Instructions for Use, IFU).
Skatiet instrukcijas izmantošanai (IFU)
Žr. naudojimo instrukcijas (IFU)



Sterilized Using Ethylene Oxide ♦

Esterilizado Usando Óxido de Etileno
Стерилизовано с этиленов оксид
Стерилизовано этиленоксидом
Etilen Oksit Kullanılarak Sterilize Edilmişti
Sterilizováno ethylenoxidem
Steriliseeritud etüleenoksiidiga
Etilén-oxiddal sterilizálva
Sterilizéts, izmantojot etilēna oksīdu
Sterilizuota naudojant etileno oksidą



Single Use ♦

Uso único
Еднокротна употреба
Для однократного применения
Tek Kullanımlıktır
Jednorázový
Ühekordseks kasutamiseks
Egyszer használatos eszköz
Vienreizējai lietošanai
Vienąkart naudojamas



Caution ♦

Cuidado
Внимание
Внимание!
Uyarı
Uzozornění
Ettevaatust!
Figyelem!
Uzmanību!
İspējimas

NON-PYROGENIC

Non-Pyrogenic ♦

Não pirogênico
Апирогенно
Апирогенно
Апиогеник
Nepyrogenerni
Mittepiirogeenne
Nem pirogén
Апиогéнс
Nepirogeniškas



Manufacturer ♦

Fabricante
Производитель
Производитель
Üretici
Výrobce
Tootja
Gyártó
Ražotājs
Gamintojas

Rx ONLY

CAUTION: Federal (USA) law restricts this device to sale by or on the order of a physician. ♦

CUIDADO: Leis federais (EUA) restringem a venda deste dispositivo exceto por um médico ou a pedido deste.
ВНИМАНИЕ: Федералният закон (на САЩ) ограничава продажбата на това изделие от или по предписание на лекар.
ВНИМАНИЕ! В соответствии с федеральным законодательством (США) это устройство разрешено к продаже только врачам или по их заказу.
UYARI: ABD federal yasaları uyarınca bu cihazın satışı sadece bir hekim tarafından veya onun talebi üzerine yapılabilir.

UPOZORNĚNÍ: Federální zákony (USA) omezují prodej tohoto zařízení na lékaře nebo na jejich objednání.
ETTEVAATUST! USA föderaalseadused lubavad seda seadet müüa ainult arstidele või arstide tellimusele.
FIGYELEM: Az Amerikai Egyesült Államok szövetségi törvényei értelmében ez az eszköz kizárólag orvos által vagy orvosi rendelvényre értékesíthető.
UZMANIBU! Saskaņā ar Federālo likumu (ASV) šo ierīci drīkst pārdot tikai ārstu vai pēc ārsta rīkojuma.
İSPĖJIMAS: Jungtinių Valstijų federalinis įstatymas šį gaminį leidžia parduoti tik gydytojui arba jam užsakius.



Do Not Use if Package is Damaged ♦

Não usar se a embalagem estiver danificada
Да не се използва, ако опаковката е повредена
Не использовать, если упаковка повреждена
Ambalaj Hasarlıysa Kullanmayın
Nepoužívejte, pokud je balení poškozeno
Árge kasutage, kui pakend on kahjustatud
Ne használja, ha a csomagolás sérült!
Neizmantot, ja iepakojums ir bojāts
Nenaudokite, jei pakuotė pažeista

EC REP

Authorized Representative in the European Union ♦

Representante Autorizado na União Europeia
Упълномощен представител в Европейския съюз
Уполномоченный представитель в Европейском союзе
Avrupa Birliği Yetkili Temsilcisi
Oprávněný zástupce pro Evropské společenství
Volititud esindaja Euroopa Liidus
Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben
Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Savienībā
Įgaliojatis atstovas Europos Sąjungoje



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 Circle

Fremont, CA 94555 USA

Tel: 510-456-1500

Fax: 650-739-0893

© 2017 Spectranetics Corporation

