

# Coracto™

## RAPAMYCIN ELUTING STENT

EN	ENGLISH.....	4
TR	TÜRKÇE.....	7
FR	FRANÇAIS.....	10
DE	DEUTSCH.....	14
NL	NEDERLANDS.....	17
ES	ESPAÑOL.....	21
IT	ITALIANO.....	25
PT	PORTUGUÊS.....	28
HU	MAGYAR.....	31
HR	HRVATSKI.....	35
BS	BOSANSKI.....	38
CS	ČEŠTINA.....	41
DA	DANISH.....	45
SR	SRPSKI.....	48
SV	SWENSKA.....	51
RU	РУССКИЙ.....	54
PL	POLSKI.....	58
RO	ROMÂNĂ.....	61
MK	МАКЕДОНСКИ.....	65
BG	БЪЛГАРСКИ.....	68
EL	ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	72
SK	SLOVENČINA.....	76
SLO	SLOVENŠČINA.....	79
UA	УКРАЇНСЬКА.....	82
N	NORSK.....	86
LT	LIETUVA.....	89
LV	LATVIEŠU.....	92
FIN	SUOMI.....	96
EST	EESTI.....	99
AR	العربية.....	104
FA	فارس.....	106

**Rx only**



Prescription only-device restricted to use by or on order of a physician.

Caution.



Consult instructions for use.



Sterilized with Ethylene Oxide.



Keep between 10-30°C.



Keep away from sunlight.



Keep dry.



Do not reuse.



Do not resterilize.



Do not use if package is damaged.



MR Conditional



Contents



Diameter



Stent Length



Compatible Guidewire Diameter



Minimum Guiding Catheter Size



Catalogue Number



Batch Code



Date of Manufacture



Use by



Manufacturer



Authorised Representative in the European Community



**Alvimedica Tıbbi Ürünler San. ve Dış Tic. A.Ş.**

Istanbul Trakya Serbest Bölgesi | Ferhatpaşa Mahallesi

Atatürk Bulvarı | Manolya Sokak | No:7 | 34540

Çatalca | İstanbul | TÜRKİYE

T: +90 212 786 60 80 pbx F: +90 212 786 60 90

info@alvimedica.com

DEVICE DESCRIPTION

HOW PRODUCT IS SUPPLIED

INDICATIONS

CONTRAINDICATIONS

WARNINGS

PRECAUTIONS

MRI SAFETY

DRUG INFORMATION

POTENTIAL ADVERSE EVENTS

INSTRUCTIONS FOR USE

PREPARATION

DELIVERY AND DEPLOYMENT PROCEDURE

DEPLOYMENT AND REMOVAL PROCEDURE

TERMS OF WARRANTY

INTELLECTUAL PROPERTY PROTECTION



**Alvimedica Medical Technologies France**

Immeuble Neos 14 avenue de L'Europe

77144 Montevrain | FRANCE

T: +33 1 60 42 88 58/59 F: +33 1 60 42 88 54

**CORACTO™ RAPAMYCIN-ELUTING CORONARY STENT DELIVERY SYSTEM**

<b>COMPLIANCE CHART</b>					
<b>Pressure (bar)</b>	<b>Diameter (mm)</b>				
	<b>2.50</b>	<b>2.75</b>	<b>3.00</b>	<b>3.50</b>	<b>4.00</b>
1.0	1.28	1.40	1.50	1.60	1.70
2.0	1.74	2.38	2.46	2.75	3.00
3.0	2.23	2.51	2.71	3.07	3.25
4.0	2.30	2.56	2.78	3.26	3.55
5.0	2.35	2.60	2.83	3.38	3.70
6.0	2.40	2.65	2.89	3.44	3.82
7.0	2.45	2.70	2.94	3.47	3.91
<b>8.0 NP</b>	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
9.0	2.55	2.80	3.04	3.53	4.03
10.0	2.58	2.83	3.07	3.56	4.07
11.0	2.62	2.87	3.10	3.59	4.10
12.0	2.65	2.90	3.14	3.62	4.14
13.0	2.67	2.93	3.16	3.65	4.18
14.0	2.70	2.96	3.19	3.68	4.21
15.0	2.72	2.98	3.22	3.72	4.23
<b>16.0 RBP</b>	2.75	3.00	3.25	3.75	4.25
17.0	2.77	3.03	3.27	3.76	4.32
18.0	2.79	3.05	3.30	3.79	4.35
19.0	2.82	3.07	3.34	3.81	4.38
20.0	2.84	3.09	3.37	3.84	4.40

**ENGLISH**

NP &gt; Nominal Pressure

RBP &gt; Rated Bursting Pressure

**TÜRKÇE**

NP &gt; Nominal Basınç

RBP &gt; Minimum Patlama Basıncı

**FRANÇAIS**

NP &gt; Pression nominale

RBP &gt; Pression minimum d'éclatement

**DEUTSCH**

NP &gt; Nenndruck

RBP &gt; Nominaler Berstdruck

**NEDERLANDS**

NP &gt; Nominale Druk

RBP &gt; Nominale Barstdruk

**ESPAÑOL**

NP &gt; Presión normal

RBP &gt; Presión de Estallido Calculada

**ITALIANO**

NP &gt; Pressione nominale

RBP &gt; Pressione nominale di scoppio

**PORTUGUÊS**

NP &gt; Pressão normal

RBP &gt; Pressão de ruptura nominal

**MAGYAR**

NP &gt; Névleges nyomás

RBP &gt; Névleges robbanási nyomás

**HRVATSKI**

NP &gt; Nazivni tlak

RBP &gt; Nazivni tlak pucanja

**BOSANSKI**

NP &gt; Nominalni pritisak

RBP &gt; Minimalni pritisak pucanja

**ČEŠTINA**

NP &gt; Nominální tlak

RBP &gt; Jmenovitý tlak roztržení

**DANISH**

NP &gt; Nominelt Tryk

RBP &gt; Nominelt Sprængningstryk

**SRPSKI**

NP &gt; Nazivni pritisak

RBP &gt; Nazivni pritisak pucanja

**SWENSKA**

NP &gt; Nominellt tryck

RBP &gt; Nominellt språng tryck

**РУССКИЙ**

NP &gt; Номинальное давление

RBP &gt; Расчетное давление разрыва

**POLSKI**

NP &gt; Ciśnienie nominalne

RBP &gt; Nominalne ciśnienie rozrywające

**ROMÂNĂ**

NP &gt; Presiunea nominală

RBP &gt; Presiunea calculată de explozie

**МАКЕДОНСКИ**

NP &gt; Номинален притисок

RBP &gt; Номинален притисок на пукање

**БЪЛГАРСКИ**

NP &gt; Номинално налягане

RBP &gt; Номинално налягане на зкъсване

**ΕΛΛΗΝΙΚΑ**

NP &gt; Κανονική Πίεση

RBP &gt; Ονομαστική πίεση έκρηξης

**SLOVENČINA**

NP &gt; Nominální tlak

RBP &gt; Menovitý tlak roztrhnutia

**SLOVENŠČINA**

NP &gt; Nazivni tlak

RBP &gt; Ocenjen razpročni tlak

**УКРАЇНЬСЬКА**

NP &gt; Номінальний тиск

RBP &gt; Встановлений тиск розширення

**NORSK**

NP &gt; Nominell trykk

RBP &gt; Nominell eksplosjon trykk

**LIETUVA**

NP &gt; Nominalus slėgis

RBP &gt; Nominalus trūkimu slėgis

**LATVIEŠU**

NP &gt; Nominālais spiediens

RBP &gt; Nominālais pārraušanas spiediens

**SUOMI**

NP &gt; Nimellinen paine

RBP &gt; Mitoitettu paine

**EESTI**

NP &gt; Nimirohk

RBP &gt; Arvestuslik purunemisrohk

**العربية**

NP &gt; الضغط الاسمي

RBP &gt; ضغط الانفجار الاسمي

**فارس**

NP &gt; فشار نوميال

RBP &gt; فشار انفجار نوميال

## ENGLISH

### CORACTO™ RAPAMYCIN-ELUTING CORONARY STENT DELIVERY SYSTEM

Carefully read all instructions prior to use. Observe all warnings and precautions noted in these instructions. Failure to do so may result in complications.

#### DEVICE DESCRIPTION

##### 1. The Coracto™ Rapamycin-Eluting Coronary Stent Delivery System includes:

The CORACTO™ coronary stent system is an EtO-sterilized, single-use product made up of a balloon-expandable intracoronary stent pre-mounted on PTCA balloon rapid exchange (MonoRail) delivery system. The stent is manufactured from 316LVM medical grade stainless steel. The stents are available in multiple lengths including 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm and can be expanded to different diameters including 2.5 mm, 2.75 mm, 3.0 mm, 3.5 mm, and 4.0 mm. The maximum guide wire diameter appropriate for use with the system is 0.014". The stent coating is composed of the active ingredient rapamycin and the inactive ingredient PLGA, a copolymer of poly (D, L-lactic-co-glycolic-acid in a ratio of 50:50. The drug load is 1.7 µg rapamycin/mm<sup>2</sup> total stent surface.

Stent Inner Diameter (mm)	Stent Length (mm)	Minimum Guiding Catheter Compatibility ID	Nominal Pressure (atm)	Rated Burst Pressure (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Drug Component Description

Rapamycin is a macrocyclic lactone product of the soil bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Its molecular formula is C<sub>48</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> and its molecular weight is 914.2g/mol. The chemical name for rapamycin is (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacycloheptanone-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### HOW PRODUCT IS SUPPLIED

The Coracto™ Rapamycin-Eluting Coronary Stent Delivery System supplied with single Instructions for Use (IFU) in each packaging box.

**Sterile:** This device is a sterilized with Ethylene Oxide. The outer foil pouch is only intended to provide protection from light and humidity (a small paper packet containing drying agent (silica gel) is included for the absorption of residual humidity). The contents of the sterile packaging placed inside the foil pouch are sterile. Dispose of the silica gel sachet together with the packaging.

**Single use:** This device is for single use only. Do not re-sterilize. Do not use if the package is opened or damaged.

**Storage:** Store in a dry, dark, cool place. Protect from light. Do not remove from the carton until ready to use. Store at 25°C; excursions permitted to 10-30°C.

#### INDICATIONS

Patients who have symptomatic ischemic heart disease associated with the stenotic or restenotic lesions (≤30 mm) in the coronary arteries (with a reference vessel diameter of 2.5 mm to 4.0 mm) and who are eligible for PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) procedures.

#### CONTRAINDICATIONS

- Patients in whom antiplatelet and/or anticoagulation therapy is contraindicated.

- Patients judged to have a lesion which prevents complete inflation of an angioplasty balloon or proper placement of the stent or delivery system.
- Patients with hypersensitivity or contraindication to sirolimus (rapamycin) or structurally-related compounds zotarolimus, everolimus, tacrolimus, or similar drugs, or any analogue or derivative
- Patients with known allergy to metal or contrast media.

#### WARNINGS

- The product should only be used by experienced physicians who have been adequately trained for percutaneous coronary intervention techniques.
- The procedure should only be performed at hospitals where emergency coronary artery bypass graft surgery can be quickly performed in the event of potentially injurious or life-threatening complications.
- Judicious selection of patients is necessary in case of thrombosis, vascular complications and / or bleeding events risks.
- Before using the product, read all Instructions for use thoroughly prior to the procedure.
- Do not use the product where the integrity of the sterile packaging has been compromised or if the device appears damaged or kinked.
- Do not use the product after the use-by date.
- Do not re-use, re-process or re-sterilize the product. This will affect the product performance. The product may not be able to withstand the stresses of re-use. Cleaning or re-processing of the catheter components exposed to biological materials may result in adverse device effect when used.
- Appropriate anticoagulant and/or antiplatelet therapy should be applied to the patients. In case of inappropriate medical therapy, stent thrombosis may occur.
- When implanting overlapping stents, use the stents of the same material in order to prevent the possibility of metal corrosion.
- Persons allergic to stainless steel may suffer an allergic reaction to this implant.
- Should any resistance be felt at any time during either lesion access or removal of delivery system post-stent implantation, the entire system should be removed as a single unit.
- The CORACTO™ Stent reaches its nominal dilated diameter when the delivery system balloon is inflated at a pressure of 8 bars. The delivery system balloon should not be inflated at pressures so high as to dilate the stent by more than the intended vessel lumen diameter or at pressures that exceed the pre-determined maximum pressure.
- After use, this product might be a potential biohazard. Handling and disposal of the products should be in accordance with accepted medical practice and applicable local laws and regulations. Alvimedica is not responsible for hazards and/or other problems which may result from incorrect handling and/or disposal of the products.

#### PRECAUTIONS

- Do not remove the stent from the delivery system. This stent cannot be removed and placed on another balloon catheter for deployment.
- In case of any compromise to the legibility of the label that affects the proper identification of the product, it is recommended not to use the device.
- Do not expose to light for excessive amount of time.
- Keep the product in a cool, dry and dark place.
- Do not exceed the Rated Burst Pressure (RBP) as indicated on the product label when inflating the balloon. This might lead to serious complications such as dissection, perforation, damage to intima, thrombosis, myocardial ischemia, additional surgical intervention, myocardial infarction, arrhythmia, stent embolism, total occlusion of coronary artery and death.
- Do not expand the stent if it is not properly positioned in the vessel.
- Incomplete expansion of the stent may cause procedural complications resulting in patient injury.

- Do not remove the stent from its delivery system as removal may damage the stent and/or lead to stent embolization. The coronary stent delivery system is used as a single unit.
- Never advance or retract the device against unknown resistance, as this could cause tissue trauma or device damage. If unusual resistance is felt at any time during lesion access before stent implementation, the stent system and guiding catheter should be removed as a single unit.
- Ensure the balloon is fully deflated before withdrawing the balloon catheter from the treatment area. The whole procedure should be performed under high quality fluoroscopy imaging. If stent location cannot be verified, do not expand the stent.
- During the procedure appropriate anticoagulant and coronary vasodilator therapy must be provided to the patient as needed. Anticoagulant therapy should be given according to the current medical guidelines and continued for a period of time to be determined by the physician after the procedure.
- Placement of the stent has the potential to compromise side branch patency.
- When treating multiple lesions, the distal lesion should be initially stented, followed by stenting of the proximal lesion. This technique alleviates the need to cross the proximal stent in placement of the distal stent and reduces the changes for dislodgement.
- Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon.
- Do not use the contrast materials Ethiodol or Lipiodol.
- Do not expose the delivery system to organic solvents (i.e. alcohol, etc.).
- It is recommended to remove the peel-off label for traceability purposes before disposal of the packaging.
- Care must be exercised when crossing a newly deployed stent with an intravascular ultrasound (IVUS), a coronary guidewire, or a balloon catheter to avoid disrupting the stent placement, opposition and/or geometry.
- After use, this product might be a potential biohazard. Handling and disposal of the products in accordance with accepted medical practices and applicable local laws and regulations must be done. Handling and disposal of the products is not the responsibility of Alvimedica.

#### MRI SAFETY

Non-clinical testing has demonstrated that thStent is MR Conditional. Patients can be scanned safely under the following conditions:

- Static magnetic field of 1.5-Tesla (1.5T) or 3.0-Tesla (3.0T).
- Maximum spatial gradient field less than or equal to 10T/m.
- Normal operating mode: Maximum whole body specific absorption rate (SAR) of :
  - 2.0 W/kg for 15 minutes of scanning at normal operating mode at 1.5T.
  - 2.0 W/kg for 15 minutes of scanning at normal operating mode at 3.0T.

#### 3.0 T RF Heating

In non-clinical testing with body coil excitation, the Stent produced a maximal differential temperature rise of 1.3°C when exposed to a maximum specific absorption rate (SAR) of 3.4 W/kg for 15 minutes of scanning in a 3.0T MR system (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A software, Munich, Germany). Scaling of the SAR and observed heating indicates that SAR of 2.0 W/kg would be expected to yield a localized temperature rise of less than 1.0 °C.

#### 1.5 T RF Heating

In non-clinical testing with body coil excitation, the Stent produced a differential temperature rise of 1.1 °C when exposed to a maximum specific absorption rate (SAR) of 1.4 W/kg for 15 minutes of scanning in a 1.5T MR system (Siemens Espree, SYNGO MR B17 software, Munich, Germany). Scaling of the SAR and observed heating indicates that SAR of 2.0 W/kg would be expected to yield a localized temperature rise of less than 2.0 °C.

**Caution:** The RF heating behavior does not scale with static field strength. Devices which do not exhibit detectable heating at one field strength may exhibit high values of localized heating at another field strength.

#### MR Artifact

MR image quality may be compromised if the area of interest is the same or relatively close to the position of the device, and it may be necessary to optimize the MR imaging parameters. The shape of the expected artifacts follows the approximate contour of the device and extended radially up to 0.8 cm from the implant. When the device is imaged with the sequences prescribed in the standard, the stent lumen cannot be visualized.

#### DRUG INFORMATION

##### Action Mechanism

Rapamycin can act as a cytostatic agent, blocking cell proliferation early in the cell cycle (G1 phase) and returning the cells to their resting state. Rapamycin first binds a cyclophilin FKBP12, and this complex binds and inhibits the function of mTOR (mammalian target of rapamycin), a serine threonine kinase possessing roles such as cellular growth, proliferation, and survival. mTOR acts as a central controller, regulating translation initiation through the eukaryotic initiation factor 4E, and ribosomal p70 S6 kinase pathway.

##### Metabolism

Rapamycin is extensively metabolized by the hepatic CYP3A4 system and is also a substrate in the p-glycoprotein pump of the intestinal wall. The clearance of rapamycin is affected by both of these pathways and displays wide inter-patient variability. The majority of the seven metabolites are formed via O-demethylation or hydroxylation. The metabolites account for less than 10% of the immunosuppressant activity of rapamycin. These metabolites are excreted in bile and feces. The half-life of rapamycin ranges from 57-62 hours, making once daily dosing feasible. Pharmacologic studies have revealed that plasma levels above 15 ng/mL are easily achievable and were well tolerated in patients treated with rapamycin. However, since rapamycin is very lipid soluble, almost no drug is released into the bloodstream during stent placement at the lesion site, and after stent implantation, the diffusion gradient favors elution into tissue again limiting the quantities of circulating free rapamycin.

##### Drug Interactions Following the Oral Administration of Rapamycin

Drug interaction studies have not been conducted with the CORACTO™ Rapamycin-Eluting Coronary Stent Delivery System. Rapamycin is extensively metabolized by the cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) in the gut wall and liver and undergoes efflux from enterocytes of the small intestine by P-glycoprotein (P-gp). Therefore, the absorption and subsequent elimination of systemically absorbed rapamycin may be influenced by drugs that affect these proteins. Inhibitors of CYP3A4 and P-gp may increase rapamycin levels, while inducers of CYP3A4 and P-gp may decrease rapamycin levels. The pharmacokinetic interaction between orally-administered rapamycin and concomitantly-administered drugs is discussed below. Drug interaction studies have not been conducted with drugs other than those described below.

##### • Ketoconazole

Multiple-dose ketoconazole administration significantly affected the rate and extent of absorption and Rapamycin exposure after administration of a rapamycin oral formulation, as reflected in the increases in rapamycin

$C_{max}$ ,  $t_{max}$ , and AUC of 4.3-fold, 38%, and 10.9-fold, respectively. However, the terminal  $t_{1/2}$  of rapamycin was not changed. Single-dose rapamycin did not affect steady-state 12-hour plasma ketoconazole concentrations. It is recommended that rapamycin oral solution and oral tablets should not be administered with ketoconazole.

##### • Rifampin

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

##### • Diltiazem

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

##### • Cyclosporine

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

##### • Drugs which may be co-administered without dose adjustment

Clinically significant pharmacokinetic drug-drug interactions were not observed in studies of the drugs listed below in conjunction with orally-administered rapamycin. Rapamycin and these drugs may be co-administered without dose adjustment.

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

##### • Other drug interactions

Drugs that may increase rapamycin blood concentrations include:

- Calcium channel blockers: nicardipine, verapamil
- Antifungal agents: clotrimazole, fluconazole, itraconazole
- Macrolide antibiotics: clarithromycin, erythromycin, troleanomycin
- Gastrointestinal prokinetic agents: cisapride, metoclopramide
- Other drugs: bromocriptine, cimetidine, danazol, HIV-protease inhibitors (e.g., ritonavir, indinavir)

Drugs that may decrease rapamycin levels include:

- Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- Antibiotics: rifabutin, rifampin

These lists are not exhaustive.

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

##### • Grapefruit juice:

Grapefruit juice reduces the CYP3A4-mediated metabolism of rapamycin.

##### • Herbal Preparations:

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) induces CYP3A4 and P-glycoprotein. As rapamycin is a substrate for both cytochrome

CYP3A4 and P-glycoprotein, there is the possibility that the use of St. John's Wort in patients receiving CORACTO™ Stents may result in reduced rapamycin levels.

##### • Vaccination

Immunosuppressants may affect the response to vaccination. Vaccinations may therefore be less effective for some time after receiving a CORACTO™ Stent. The use of live vaccines should be avoided; live vaccines may include, but are not limited to, those for measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid.

##### • Drug-laboratory test interactions

There have been no studies on the interactions of rapamycin in commonly employed clinical laboratory tests.

##### Mutagenesis, Carcinogenicity and Reproductive Toxicology

The genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity of CORACTO™ Stents have not been evaluated. However, the genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity of rapamycin have been investigated in bacterial and mammalian cells in vitro and in laboratory animals in vivo.

Rapamycin was not genotoxic in the in vitro bacterial reverse mutation assay, the Chinese hamster ovary cell chromosomal aberration assay, the mouse lymphoma cell forward mutation assay, or the in vivo mouse micronucleus assay.

Potential Adverse Events Related to Rapamycin (Following Oral Administration):

- Abnormal liver function tests
- Anemia
- Arthralgias
- Diarrhea
- Hypercholesterolemia
- Hypersensitivity, including anaphylactic/anaphylactoid-type reactions
- Hypertriglyceridemia
- Hypokalemia
- Infections
- Interstitial lung disease
- Leukopenia
- Lymphoma and other malignancies
- Thrombocytopenia

##### POTENTIAL ADVERSE EVENTS

- Additional intervention (Percutaneous, Surgical Intervention (Emergency CABG))
- Air Embolism
- Allergic or drug reactions to antiplatelet agents /anticoagulation agents/ contrast medium/stent material
- Arrhythmia
- Cardiac Tamponade
- Damage to healthy intima
- Death
- Dissection
- Hemorrhage/Bleeding
- Hematoma
- Infection
- Myocardial Infarction
- Myocardial Ischemia
- Perforation
- Pseudoaneurysm
- Renal Failure
- Restenosis (Requiring and/or not requiring re-intervention)
- Stent Embolism
- Stroke
- Thrombosis
- Total Occlusion of the coronary artery

- Vessel Spasm

#### INSTRUCTIONS FOR USE

Materials Required (Note: These materials are not included in the package of the product)

MATERIAL
Appropriate guiding catheter
10-20 cc syringes
Sterile Heparinized Saline
0.014" guidewire
Introducer sheath
Rotating hemostatic valve
Contrast diluted 1:1 with normal saline
Inflation device
Three-way stopcock
Appropriate anticoagulation and antiplatelet medication

#### A. PREPARATION

1. Inspect the package of the product against the damage of the packaging and sterility barrier.

##### Notes:

- Do not use the device in case inner package sterility is compromised, package is damaged or device labeling is incomplete.
- Before starting the procedure, prepare the inflation device according to the Instructions for Use.

2. Carefully remove the delivery system from its protective tubing.
3. Ensure that the diameter and length of the stent is appropriate according to the treated vessel.

**Note:** Correct stent sizing is important for successful stenting. In general stent size should be chosen to match the diameter of the reference vessel and to correspond to the length of the lesion. Slight stent oversizing is preferable to undersize.

4. Gently remove the product from the packaging and carefully inspect for kink, bend and any type of damages. Avoid contacting any foreign surfaces before using in the patient to maintain the sterility of the product.
5. With the tip down, orient stent delivery system vertically. Examine the product and verify that the stent is centered between radiopaque gold markers.

##### Notes:

- Any damage to delivery system may decrease the desired performance characteristics.
  - Do not use if any defects are noted.
  - Do not touch or handle the stent in order to prevent stent damage or stent dislodgement.
6. Prepare inflation device with diluted contrast medium.
  7. Fill the 20 cc syringe with saline solution. Carefully flush carefully the guidewire lumen in routine manner.
  8. Attach inflation device to a stopcock, and then attach the stopcock to the inflation port. Make sure that the components are connected appropriately. Prepare the inflation device in accordance with the manufacturer's instructions.
  9. After delivering the stent in the appropriate position at the target lesion open the stopcock to the delivery system and pull negative until de-airing the inflation lumen of the delivery system and then release to neutral position.

##### Notes:

- Do not use air or any gaseous medium to inflate the balloon.
  - Do not pull negative pressure on the stent delivery system before positioning the stent in the target lesion.
10. This procedure (step 9) can be repeated 2 to 3 times to completely de-air the stent delivery system.

##### Notes:

- The same procedure can be done with a syringe instead of the

inflation device.

- Do not apply negative pressure on the system with the inflation device while introducing the delivery system into vessel. This may cause stent dislodgement.

11. Ensure catheter sheath introducer/guiding catheter stability.

#### B. DELIVERY AND DEPLOYMENT PROCEDURE

1. Prepare vascular access site according to standard PTCA practice.
2. It is highly recommended to pre-dilate the lesion with a PTCA catheter.
3. Advance the stent delivery system over the guidewire (max. diam. 0.014") through the hemostatic valve. The hemostatic valve should be completely open while the product is introduced.

**Note:** If you encounter any resistance, do not force passage, as this may cause stent damage or stent dislodgement from the balloon. Ensure that the guiding catheter is in the correct position and that its tip is stationary.

4. Advance the stent delivery system under direct fluoroscopic visualization.
5. Position the stent across the lesion using the proximal and distal radiopaque markers on the balloon as the reference point.
6. To expand the stent gently inflate the balloon to the targeted vessel diameter. Follow the product labeling for the proper inflation pressure. The fluoroscopic visualization during stent expansion should be used in order to properly judge the optimum stent diameter compared to the vessel. Optimal expansion and proper sizing requires that the stent is full in contact with the arterial wall.

##### Notes:

- Expansion of the stent should not be undertaken if the stent positioning is not optimal. Do not exceed Rated Burst Pressure as indicated on the label. Stent overexpansion and under expansion may lead to several complications
  - Do not expand the stent beyond the compliance chart provided on the label.
  - Should any resistance be felt at any time during either lesion access or removal of delivery system post-stent implantation, the entire system should be removed as a single unit.
7. Tighten the rotating hemostatic valve.

#### C. DEPLOYMENT AND REMOVAL PROCEDURE

1. Deflate the balloon by pulling negative on inflation device. Give adequate time for full-balloon deflation. Deflation of the balloon should be confirmed by absence of contrast within the balloon.
2. Fully open rotating hemostatic valve.
3. Very slowly withdraw the balloon from the stent maintaining negative pressure to gently dislodge the balloon from the stent.
4. Once the balloon has been completely deflated, carefully withdraw the delivery system from the guiding catheter under fluoroscopy while maintaining the guidewire positioned.
5. Tighten the rotating hemostatic valve.

**Note:** If any unusual resistance is encountered when withdrawing the delivery system, the stent delivery system and guiding catheter should be removed as a single unit. This must be done under direct visualization with fluoroscopy.

6. Repeat angiographic imaging to assess the stented area. If the stent is under-dilated, carefully position the original delivery system or another catheter with appropriate diameter and repeat the previous steps to expand the stent to the required diameter.

Stent retrieval methods (use of additional wires, snares and / or forceps) may result in additional trauma to the coronary vessel and / or the vascular access site. Complications may include bleeding, hematoma or pseudoaneurysm.

#### TERMS OF WARRANTY

Alvimedica warrants that reasonable care has been used in the design and manufacture of this instrument. Due to biological variations among individuals, no product is 100 % effective in every case. Therefore, and since Alvimedica has no control over conditions under which the product used after sales, the selection of patients and the methods of application; Alvimedica disclaims all warranties with respect to the product, expressed or implied including, without limitation, those of merchantability and/or fitness for a particular purpose. Alvimedica is not directly or indirectly responsible for any injury or damage to or loss of any person resulting from the misuse of the product, nor is Alvimedica responsible or liable, directly or indirectly, for any injury, damage or loss that may result from re-use or re-sterilization.

#### INTELLECTUAL PROPERTY PROTECTION

All trademarks, logos, inventions, know-how, technology, proprietary information and other intellectual property rights of this product solely belongs to Alvimedica. Alvimedica reserves all the rights to demand, sue, and/or seek relief before judicial authorities in case of an infringement regarding any unauthorized use or misuse of intellectual property or reverse engineering related the product.

## TÜRKÇE

### CORACTO™ RAPAMİSİN SALIMLI KORONER STENT TAŞIMA SİSTEMİ

Kullanmadan önce tüm talimatları dikkatlice okuyunuz. Bu talimatlarda belirtilen tüm uyarıları ve önlemlere uyunuz. Buna uyulmaması komplikasyonların oluşmasına neden olabilir.

#### CİHAZ TANIMI

##### 1. Coracto™ Rapamisin Salımlı Koroner Stent Uygulama Sistemi sunuları içermektedir:

CORACTO™ koroner stent sistemi PTCA balon hızlı değişim (MonoRail) uygulama sistemi üzerine önceden monte edilen balonla genişletilebilir bir intrakoroner stentten oluşan ETO ile sterilize edilmiş, tek kullanımlık bir üründür. Stent 316LVM tıbbi kullanıma yönelik paslanmaz çelikten üretilmektedir. Stentler 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm gibi birçok boyda mevcuttur ve 2.5 mm, 2.75 mm, 3.0 mm, 3.5 mm ve 4.0 mm gibi farklı çaplara genişletilebilir. Sistemlerle kullanılmaya uygun maksimum kılavuz tel çapı 0.014" tür. Stent kaplaması, 50:50 oranında aktif içerik maddesi rapamisin ve bir poli(D,L-laktik-ko-glikolik-asit) kopolimeri olan inaktif içerik maddesi PLGA'dan oluşmaktadır. İlaç yükü 1.7 µg rapamisin/mm<sup>2</sup> toplam stent yüzeyidir.

Stent iç çapı (mm)	Stent uzunluğu (mm)	Minimum kılavuz kateter geçimliliği ID	Nominal basınç (atm)	Derecelendirilmiş Patlama Basıncı (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. İlaç Bileşeni Açıklaması

Rapamisin toprak bakterileri Streptomyces hygroscopicus'un makrosiklik bir lakton ürünüdür. Moleküler formülü C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>13</sub> tür ve molekül ağırlığı 914,2 g/mol'dür. Rapamisinin kimyasal ismi (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R,34 aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-heksadekohidro-9,27-dihidroksi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroksi-3-metoksisikloheksil]-1-metiletil]-10,21-dimetoksi-6,8,12,14,20,26-heksametil-23,27-epoksi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oksaazasikloheksatrikontin-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-penton'dur.

##### ÜRÜN NASIL TEDARİK EDİLİR?

Coracto™ Rapamisin Salımlı Koroner Stent Uygulama Sistemi her ambalaj kutusunda tek bir Kullanma Talimatı (KT) ile tedarik edilir.

**Steril:** Bu cihaz Etilen Oksit ile sterilize edilmiştir. Dış folyo kese yalnızca ışığa ve neme karşı koruma sağlamak için koyulmuştur (artık nemi emmesi için kurutucu ajan (silika jel) içeren küçük bir kağıt paket eklenmiştir). Folyo kese içine yerleştirilen steril ambalajın içeriği sterilidir. Silika jel poşeti ambalaja birlikte atınız.

**Tek kullanımlık:** Bu cihaz yalnızca tek kullanımlıktır. Tekrar sterilize etmeyin. Ambalajı açılmış veya hasar görmüş ise kullanmayın.

**Saklama:** Kuru, karanlık ve serin bir yerde saklayın. Işıktan koruyun. Kullanıma hazır olana kadar kartondan çıkarmayın. 25°C'de saklayın; 10-30°C arasında sıcaklık dalgalanmalarına izin verilmştir.

##### ENDİKASYONLAR

Koroner arterlerde stenotik veya restenotik lezyonlar (≤30 mm) ile ilişkili semptomatik iskemik kalp hastalığı olan (2,5 mm ila 4,0 mm'lik bir referans damar çapıyla) ve PTCA (Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti) prosedürleri için uygun olan hastalar.

##### KONTRAENDİKASYONLAR

- Antiplatelet ve/veya antikoagülasyon tedavisinin kontrendike olduğu hastalar.
- Bir anjiyoplasti balonunun tam olarak şişirilmesini veya stentin veya uygulama sisteminin doğru şekilde yerleştirilmesini engelleyen bir lezyonu olduğuna karar verilen hastalar.
- Sirolimus (rapamisin) veya yapısal açıdan benzer bileşikler zotarolimus, everolimus, takrolimus veya benzeri ilaçlar veya herhangi bir analog veya türeke karşı aşırı duyarlılık veya kontrendikasyon sergileyen hastalar.
- Metal veya kontrast maddeye karşı bilinen alerjisi olan hastalar.

##### UYARILAR

- Ürün yalnızca perkütan koroner girişim teknikleri konusunda yeterli eğitimi almış olan deneyimli hekimler tarafından kullanılmalıdır.
- Prosedür yalnızca hasar verme veya yaşama tehdit etme olasılığı olan komplikasyonlarda acil koroner arter bypass greftleme cerrahisini hızla gerçekleştirebilecek hastanelerde yapılmalıdır.
- Tromboz, vasküler komplikasyonlar ve/veya kanama olayı risklerinde hastaların aklıcık seçilmesi gerekir.
- Ürünü kullanmadan önce, prosedür uygulamaya geçmeden tüm kullanma talimatlarını iyice okuyun.
- Cihazı hasarlı veya bükülmüş gibi görünmesine bağlı olarak steril ambalaj bütünlüğünün bozulduğu yerlerde ürünü kullanmayın.
- Son kullanma tarihinden sonra ürünü kullanmayın.
- Ürünü tekrar kullanmayın, tekrar işleme tabi tutmayın veya tekrar sterilize etmeyin. Bu ürünün performansını etkileyecektir. Ürün tekrar kullanıma bağlı streslere dayanamayabilir. Biyolojik materyale maruz kalan kateter bileşenlerinin temizlenmesi veya tekrar işleme tabi tutulması, kullanıldığında advers etkilere yol açabilir.
- Uygun antikoagulan ve/veya antiplatelet tedavisi hastalara uygulanmalıdır. Uygun olmayan tıbbi tedavi uygulanması halinde, stent trombozu meydana gelebilir.
- Örtügen stentleri implante ederken, metal korozyonu olasılığını engellemek için aynı malzemeden üretilmiş stentleri kullanın.
- Paslanmaz çelik alerjisi olan kişilerde bu implanta karşı alerjik reaksiyon gelişebilir.
- Lezyon yerinde veya stentin uygulanmasından sonra uygulama sisteminin çıkartılması sırasında herhangi bir zamanda dirençle karşılaşılırsa, tüm sistem tek bir ünite halinde çıkartılmalıdır.
- CORACTO™ Stent nominal dilate çapına uygulama sistemi balonu 8 bar basınca şişirilmediği ulaşıp. Uygulama sistemi balonu stenti hedeflenen damar lümeni çapından daha fazla şişirecek kadar yüksek basınçlarda veya önceden belirlenmiş maksimum basıncı aşan basınçlarda şişirilmemelidir.
- Bu ürün kullanıldıktan sonra potansiyel biyolojik tehlike teşkil edebilir. Ürünlerin kullanımı ve bertaraf edilmesi, kabul edilen tıbbi uygulamalara ve geçerli yerel yasalara ile yönetmeliklere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Ürünlerin yanlış kullanımı ve/veya bertarafından kaynaklanan tehlikeler ve/veya diğer sorunlardan Alvimedica sorumlu değildir.

##### ÖNLEMLER

- Uygulama sisteminin stenti çıkarmayın. Bu stent çıkartılamaz ve yerine bir başka balon kateter koyulamaz.
- Etiketle ürünün doğru şekilde tanımlanmasını engelleyen okunaklılık eksikliği olması halinde, cihazın kullanılmaması önerilir.
- Uzun süre ışığa maruz bırakmayın.
- Ürünü soğuk, karanlık ve kuru bir yerde saklayın.
- Balonu şişirirken ürün etiketinde belirtilen Derecelendirilmiş Patlama Basıncını (RBP, Rated Burst Pressure) aşmayın. Bu,

- intimada diseksiyon, perforasyon ve hasar, tromboz, miyokard iskemisi, ek cerrahi girişim, miyokard enfarktüsü, aritmi, stent embolizmi, koroner arterde total tıkanıklık ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.
- Eğer damara doğru şekilde yerleştirilmemişse, stenti genişletmeyin.
- Stentin tam genişletilmemesi hastada yaralanma ile sonuçlanan prosedüre bağlı komplikasyonlara neden olabilir.
- Stenti uygulama sisteminin çıkarmadan önce çıkarma işlemi stente hasar verebilir ve/veya stent embolizasyonuna yol açabilir. Koroner stent uygulama sistemi tek bir ünite olarak kullanılır.
- Nedenini bilmediğiniz bir direnç karşı cihazı asla ilerletmeyin veya geri çekmeyin çünkü bu doku travmasına veya cihazın hasar görmesine neden olabilir. Eğer stent implantasyonundan önce lezyona erişim sırasında olağandışı bir direnç hissedilirse, stent sistemi ve kılavuz kateter tek bir ünite olarak çıkartılmalıdır.
- Balon kateteri tedavi bölgesinden çekmeden önce balonun tamamen söndüğünden emin olun. Tüm prosedür yüksek kalitede fluoroskopi görüntülemesi altında yapılmalıdır. Eğer stent yerleşimi doğrulanmazsa, stenti genişletmeyin.
- Prosedür sırasında, hastaya gerektiğinde uygun antikoagulan ve koroner vazodilatör tedavi verilmelidir. Antikoagulan tedavi, geçerli tıbbi kılavuzlara göre verilmelidir ve prosedürden sonra hekim tarafından belirlenecek bir süre boyunca sürdürülmelidir.
- Stentin yerleştirilmesi yan dal açığının baskılabılır.
- Çoklu lezyon tedavisinde, ilk olarak distal lezyon stentlenmeli ve ardından proksimal lezyon stentlemesine geçilmelidir. Bu teknik distal stent yerleştirilmesinde proksimal stentten geçme ihtiyacını azaltır ve stentin yerinden çıkmasına bağlı değişiklikleri azaltır.
- Balonu şişirmek için hava veya herhangi bir gazlı ortam kullanmayın.
- Etiyodol veya Lipiodol kontrast maddelerini kullanmayın.
- Uygulama sisteminin organik çözücülere (yani, alkol vs.) maruz bırakmayın.
- Ambalajın imha edilmesinden önce izlenebilirlik amacıyla soyulabilir etiket çıkarılması önerilir.
- Stentin yerinin, karşı duruşunun ve/veya geometrisinin bozulmasını engellemek için, yeni yerleştirilmiş bir stenti bir intravasküler ultrason (IVUS), bir koroner kılavuz tel veya bir balon kateter ile çaprazlarken dikkatli olunmalıdır.
- Bu ürün kullanıldıktan sonra potansiyel biyolojik tehlike teşkil edebilir. Ürünlerin kullanımı ve bertaraf edilmesi, kabul edilen tıbbi uygulamalara ve geçerli yerel yasalara ile yönetmeliklere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Ürünlerin kullanımı ve bertarafı Alvimedica'nın sorumluluğunda değildir.

##### MRG GÜVENLİĞİ

Klinik dışı testler Stent MR Koşullu olduğunu göstermiştir. Hastalar aşağıdaki koşullar altında güvenle taranabilir:

- Statik manyetik alan 1.5-Tesla (1.5T) veya 3.0-Tesla (3.0T).
- Maksimum uzaysal gradyent alanı en fazla 10T/m.
- Normal çalışma modu: Maksimum tüm vücut spesifik absorpsiyon hızı (SAR):
  - 1,5T'de normal çalışma modunda 15 dakikalık tarama için 2.0 W/kg
  - 3,0T'de normal çalışma modunda 15 dakikalık tarama için 2.0 W/kg

##### 3.0 T RF Isınma

Vücut spiral uyarımı ile yapılan klinik dışı testte, Stent 3.0T bir MR sisteminde (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A yazılımı, Münih, Almanya) 15 dakikalık bir taramada 3,4 W/kg'lik bir maksimum spesifik absorpsiyon hızına (SAR) maruz kaldığında 1,3°C'lik bir maksimum diferansiyel sıcaklık artışı üretmiştir. SAR'ın ölçülmesi ve

gözlenen ısınma 2.0 W/kg'lık SAR'ın 1.0 °C'nin altında bir lokalize sıcaklık artışına neden olmasının beklenmediğini göstermektedir.

#### 1.5 T RF Isınma

Vücut spiral uyarımı ile yapılan klinik dışı testte, Stent 1.5T bir MR sisteminde (Siemens Espree, SYNGO MR B17 yazılımı, Münih, Almanya) 15 dakikalık bir taramada 1.4 W/kg'lık bir maksimum spesifik absorpsiyon hızına (SAR) maruz kaldığında 1,1°C'lik bir diferansiyel sıcaklık artışı üretmiştir. SAR'ın ölçeklendirilmesi ve gözlenen ısınma 2.0 W/kg'lık SAR'ın 2.0 °C'nin altında bir lokalize sıcaklık artışına neden olmasının beklenmediğini göstermektedir.

**Dikkat:** RF ısınma davranışı statik alan gücü ile orantılı değildir. Bir alan gücünde saptanabilir ısınma sergileyen cihazlar bir başka alan gücünde yüksek lokalize ısınma değerleri sergileyebilir.

#### MR Artefakt

MR görüntü kalitesi ilgili alan cihazın konumu ile aynı veya nispeten yakın olduğunda azalabilir ve MR görüntüleme parametrelerinin optimize edilmesi gerekebilir. Beklenen artefaktların şekli cihazın yaklaşık hatlarına uygundur ve implantant radial olarak en fazla 0,8 cm genişler. Cihaz standart olarak reçete edilen diziler ile görüntülendiğinde, stent lümeni görüntülenemez.

#### İLAÇ BİLGİLERİ

##### Etki Mekanizması

Rapamisin, hücre döngüsünün erken evrelerinde (G1 fızı) hücre çoğalmasını bloke ederek ve hücreleri istirahat durumlarına döndürerek sitostatik bir ajan görevi görebilir. Rapamisin ilk olarak bir siklofilin olan FKBP12'ye bağlanır ve bu kompleks hücre büyümesini, çoğalması ve sağlıklı gibi rollere sahip bir serin treonin kinazı olan mTORa (memeli rapamisin hedefi) bağlanarak bunun fonksiyonunu inhibe eder. mTOR ökaryotik inisiasyon faktörü 4E ile translayonun başlamasını ve ribozomal p70 S6 kinaz yolağını düzenleyerek merkezi bir kontrolör görevi görür.

##### Metabolizma

Rapamisin hepatik CYP3A4 sistemi tarafından yoğun şekilde metabolize edilir ve ayrıca bağırsak duvarının p-glikoprotein pompasında bir substrattır. Rapamisin klirensi bu yolların her ikisinin de etkilenir ve hastalar arasında geniş çapta farklılık gösterir. Yedi metabolitin çoğu O-demetilasyon veya hidroksilasyon aracılığıyla oluşur. Metabolitler rapamisinin immünosüpresan etkinliğinin %10'dan azından sorumludur. Bu metabolitler safrada ve dışkıyla atılır. Rapamisin yanılma ömrü günde bir kez dozlamayı mümkün kılacak şekilde 57 ila 62 saat arasında değişir. Farmakolojik çalışmalar 15 ng/ml üzerindeki plazma düzeylerine kolayca ulaşabileceğini ve rapamisin ile tedavi edilen hastalarda bu düzeylerin iyi tolere edildiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, rapamisin yağda çok çözünür olduğundan, lezyon bölgesine stentin yerleştirilmesi sırasında kan dolaşımına neredeyse hiç ilaç salınmaz ve stent implantasyonundan sonra, difüzyon gradyenti yine dolaşımdaki serbest rapamisin miktarlarını sınırlayacak şekilde dokulara elüsyon lehine olur.

##### Oral Rapamisin Uygulamasının Ardından İlaç Etkileşimleri

CORACTO™ Rapamisin Salımlı Koroner Stent Uygulama Sistemi ile ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir. Rapamisin bağırsak duvarında ve karaciğerde sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından yoğun şekilde metabolize edilir ve ince bağırsağın enterositlerinden P-glikoprotein (P-gp) tarafından dışarı atılır. Dolayısıyla, sistemik olarak emilen rapamisinin emilimi ve ardından eliminasyonu bu proteinleri etkileyen ilaçlardan etkilenebilir. CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri rapamisin düzeylerini artırabilirken, CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri

rapamisin düzeylerini azaltabilir. Oral yolla uygulanan rapamisin ile eş zamanlı olarak uygulanan ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşim aşağıda açıklanmış çalışmaları aşağıda açıklananlar dışında ilaçlar ile yürütülmemiştir.

##### • Ketokonazol

Çok dozlu ketokonazol uygulaması, rapamisin C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> ve EAA değerlerinde sırasıyla 4,3 kat, %38 ve 10,9 katlık artışlar halinde yansıtıldığı üzere bir rapamisin oral formülasyonunun uygulanmasından sonra Rapamisin maruziyetini ve emilim hızını ve boyutunu anlamlı olarak etkilemiştir. Bununla birlikte, rapamisinin terminal yanılma ömrü değişmemiştir. Tek doz rapamisin kararlı durumda 12 saatlik plazma ketokonazol konsantrasyonlarını etkilememiştir. Rapamisin oral çözeltisinin ve oral tabletlerinin ketokonazol ile uygulanmaması önerilmektedir.

##### • Rifampin

14 gün boyunca günde 600 mg'lık çoklu rifampin dozları ve ardından tek bir 20 mg rapamisin dozu ile 14 sağlıklı gönüllüye uygulanan ön tedavi rapamisinin oral doz klirensinde 5,5 katlık büyük bir artışa neden olmuştur (aralık = 2,8 ila 10). Bu, EAA ve C<sub>max</sub>'ta sırasıyla yaklaşık %82 ve %71 oranında ortalama artışları ifade etmektedir. Rifampisinin endike olduğu hastalarda, daha düşük enzim indüksiyonu potansiyeli olan alternatif terapötik ajanlar düşünülmelidir.

##### • Diltiazem

On sekiz sağlıklı gönüllüye yapılan eşzamanlı oral 10 mg rapamisin oral çözeltisi ve 120 mg diltiazem uygulaması rapamisin biyoyararlanımını anlamlı olarak etkilemiştir. Rapamisin C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> ve EAA değerleri sırasıyla 1,4, 1,3 ve 1,6 kat artmıştır. Rapamisin diltiazem veya metabolitleri olan desasetildiltiazem ve desmetildiltiazemin farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir.

##### • Siklosporin

Siklosporin ve rapamisin arasında tek doz farmakokinetik etkileşimleri 24 sağlıklı gönüllüye yapılan çalışmalarda iki rapamisin oral formülasyonu için araştırılmıştır. Oral rapamisin tek başına uygulandığında elde edilen bulgular ile karşılaştırıldığında, tek doz 300 mg siklosporin yumuşak jelatin kapsül uygulamasından 4 saat sonra yapılan oral 10 mg rapamisin uygulaması sirolimus formülasyonuna bağlı olarak ortalama rapamisin EAA değerini %33'ten %80'e artırmış ve ortalama rapamisin C<sub>max</sub> değerini %33'ten %58'e artırmıştır. Rapamisin yanılma ömrü anlamlı olarak etkilenmemiştir. Siklosporinin ortalama EAA ve ortalama C<sub>max</sub> değerleri anlamlı olarak etkilenmemiştir.

##### • Doz ayarlaması olmadan eşzamanlı olarak uygulanabilecek ilaçlar

Oral yolla uygulanan rapamisin ile birlikte uygulanan aşağıda listelenen ilaçlara ilişkin çalışmalarda klinik açıdan anlamlı farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri gözlenmemiştir. Rapamisin ve bu ilaçlar doz ayarlaması olmadan eşzamanlı olarak uygulanabilir.

- Asiklovir
- Digoksin
- Gliburid
- Nifedipin
- Norgestrel/etinil estradiol
- Prednizolon
- Sülfametoksazol/trimetoprim

##### • Diğer ilaç etkileşimleri

Rapamisinin kan konsantrasyonlarını artırabilecek ilaçlar şunlardır:

- Kalsiyum kanal blokörleri: nikardipin, verapamil
- Antifungal ilaçlar: Klotrimazol, flukonazol, itrakonazol

- Makrolid antibiyotikler: Klaritromisin, eritromisin, troleandomisin
- Gastrointestinal prokinetik ilaçlar: Sisaprid, metoklopramid
- Diğer ilaçlar: bromokriptin, simetidin, HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir, indinavir)

Rapamisinin düzeylerini azaltabilecek ilaçlar şunlardır:

- Antikonvülzanlar: Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Antibiyotikler: Rifabutin, rifapentin

Bu listeler tüm ilaçları kapsamaz. CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçlar veya diğer maddeler CORACTO™ Stentlerinin implantasyonu ile eşzamanlı olarak uygulandığında dikkati olunmalıdır.

##### • Greyfurt suyu:

Greyfurt suyu rapamisinin CYP3A4 aracılı metabolizmasını azaltır.

##### • Bitkisel Preparatlar:

Sarı Kantaron (Hypericum perforatum) CYP3A4 ve P-glikoproteini indükler. Rapamisin hem sitokrom CYP3A4 hem de P-glikoprotein için bir substrat olduğundan, CORACTO™ stentlerinin uygulandığı hastalarda sarı kantaron kullanımının rapamisin düzeylerinde azalmaya neden olması olasıdır.

##### • Aşılama

İmmünosüpresanlar aşılama verileri etkileyebilir. Dolayısıyla, aşılama bir CORACTO™ Stentin uygulanmasından sonra belirli bir süre daha az etkili olabilir. Canlı aşı kullanımından kaçınılmalıdır; canlı aşılar şunları içerebilmekle birlikte bunlarla sınırlı değildir: Kızamık, kabakulak, rubella, oral polio, BCG, sarı humma, su çiçeği ve TY21a tifo.

##### • İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri

Yaygın olarak kullanılan klinik laboratuvar testlerinde rapamisin etkileşimlerine ilişkin hiçbir çalışma yapılmamıştır.

##### • Mutajenez, Karsinojenite ve Üreme Toksikolojisi

CORACTO™ Stentlerinin genotoksitesitesi, karsinojenitesi ve üreme toksisitesitesi değerlendirilmemiştir. Ancak genotoksitesite, karsinojenite ve üreme toksisitesitesi, in vitro ortamda bakteriyel ve memeli hücrelerinde ve in vivo ortamda deney hayvanlarında araştırılmıştır.

Rapamisin in vitro bakteriyel ters mutasyon analizinde, Çin hamster over hücresi kromozom anormallik testi, fare lenfoma hücresi ileri mutasyon analizinde veya in vivo fare mikronükleus testi genotoksik bulunmamıştır.

Rapamisin ile İlgili Potansiyel Advers Olaylar (Oral Uygulamadan

Ardından):

- Anormal karaciğer fonksiyonu testleri
- Anemi
- Artralji
- Diarreya
- Yüksek kolesterol
- Anafaktik/anafilaktoid türde reaksiyonlar da dahil olmak üzere aşırı duyarlılık
- Hipertrigliseridemi
- Hypokalemi
- Enfeksiyonlar
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Lokopeni
- Lenfoma ve diğer maligniteler
- Thrombocytopenia

#### POTANSİYEL ADVERS OLAYLAR

- İlave girişim (Perkutan, Cerrahi Girişim (Acil Durum CABG)
- Anti-trombosit ajanlara / Anti-koagülasyon ajanlarına / kontrast ortama / stent materyaline allerjik reaksiyonlar veya ilaç reaksiyonları
- Aritmi
- Kardiyak Tamponad
- Sağlıklı intimada hasar
- Ölüm
- Disseksiyon
- Emboli (hava)
- Hemoraji/Kanama
- Hematom
- Enfeksiyon
- Myocardial Infarction
- Miyokardiy iskemisi
- Perforasyon
- Psödoanevrizma
- Restenoz (yeniden girişim gerektiren ve/veya gerektirmeyen)
- Stent Embolisi
- Stent Trombozu (geç ve çok geç dahil)
- Stroke
- Tromboz
- Koroner arterin total oklüzyonu
- Damar Spazmi

#### KULLANIM TALİMATLARI

Gerekli Materyaller (Not: Bu materyaller ürün ambalajına dahil değildir).

MATERYAL
Uygun kılavuz kateter
10-20 cc enjektörler
Steril Heparinlenmiş Salin
0,014" kılavuz tel
İntrodüser kılıfı
Döner hemostatik vana
Normal salin ile 1:1 oranında seyreltilmiş kontrast
Şişirme cihazı
Üç yollu vana
Uygun antikoagülasyon ve antiplatelet ilaçlar

#### A. HAZIRLIK

1. Ürün ambalajını ambalajda ve sterilite bariyerindeki olası hasarlar açısından inceleyin.

##### Notlar:

- İç ambalaj sterilitesi bozulmuşsa, ambalaj hasar görmüşse veya cihaz etiketi eksikse cihazı kullanmayın.
  - Prosedüre başlamadan önce, şişirme cihazını Kullanma Talimatlarına göre hazırlayın.
2. Uygulama sistemini koruyucu borusundan dikkatlice çıkartın.
  3. Stent çapının ve uzunluğunun tedavi edilecek damara uygun olduğundan emin olun.

**Not:** Doğru stent boyunun seçilmesi başarılı bir stentleme için önemlidir. Genelde, stent boyu referans damarın çapına eşit olacak ve lezyonun uzunluğuna karşılık gelecek şekilde seçilmelidir. Stentin biraz büyük olması olması gerekenden küçük olmasına tercih edilir.

4. Ürünü ambalajından nazikçe çıkartın ve bükülme, düğümlenme ve herhangi bir hasar olup olmadığını görmek için dikkatlice

inceleyin. Ürünün sterilitesini korumak için hastada kullanılmadan önce herhangi bir yabancı yüzeyle temastan kaçınin.

5. Uç aşağı bakacak şekilde, stent uygulama sistemini dikey konumda tutun. Ürünü inceleyin ve stentin radyoopak altın belirteçleri arasında ortalandığından emin olun.

##### Notlar:

- Uygulama sisteminde herhangi bir hasar sağlanmak istenen performans özelliklerini azaltabilir.
  - Herhangi bir hasar fark ederseniz kullanmayın.
  - Stent hasarını veya stentin yerinden kaymasını önlemek için stente dokunmayın veya stenti ellemeyin.
6. Seyreltilmiş kontrast madde ile şişirme cihazını hazırlayın.
  7. 20 cc enjektörü salin çözeltisi ile doldurun. Kılavuz telini rutin bir şekilde ve dikkatlice temizleyin.
  8. Şişirme cihazını bir üç yönlü vanaya bağlayın ve ardından üç yönlü vanayı şişirme portuna takın. Bileşenlerin doğru bağlandığından emin olun. Şişirme cihazını üreticinin talimatlarına göre hazırlayın.
  9. Hedef lezyonda uygun konumda stenti uyguladıktan sonra, üç yönlü vanayı uygulama sistemine açın ve uygulama sisteminin şişirme lümenindeki hava boşalana kadar negatif çekin ve ardından nötr konumda serbest bırakın.

##### Notlar:

- Balonu şişirmek için hava veya herhangi bir gazlı ortam kullanmayın.
  - Stenti hedef lezyona yerleştirmeden önce stent uygulama sistemine negatif basınç çekmeyin.
10. Bu prosedür (9. adım) stent uygulama sistemindeki havanın tamamen boşaltılması için 2 ila 3 kez tekrar edilebilir.

##### Notlar:

- Aynı prosedür şişirme cihazı yerine bir enjektör ile yapılabilir.
  - Uygulama sistemini damara sokarken şişirme cihazı ile sisteme negatif basınç uygulamayın. Bu stentin yerinden çıkmasına neden olabilir.
11. Kateter kılıfı introdüserinin/kılavuz kateterin sabit olduğundan emin olun.

#### B. UYGULAMA VE YERLEŞTİRME PROSEDÜRÜ

1. Standart PTCA uygulamasına göre damar yolu bölgesini hazırlayın.
2. Lezyonun bir PTCA kateteri ile önceden dilate edilmesi önemli önerilir.

3. Stent uygulama sistemini hemostatik vanadan kılavuz tel üzerinde (maks. çap 0,014") ilerletin. Hemostatik vana ürün takılırken tamamen açık olmalıdır.

**Not:** Eğer dirençle karşılaşsanız, geçişi zorlamayın çünkü bu stentin hasar görmesine veya stentin balondaki yerinden çıkmasına neden olabilir. Kılavuz kateterin doğru konumda olduğundan ve ucunun durağan olduğundan emin olun.

4. Stent uygulama sistemini doğrudan fluoroskopik görüntüleme altında ilerletin.
5. Referans nokta olarak balon üzerindeki proksimal ve distal radyoopak belirteçleri kullanarak stenti lezyon boyunca yerleştirin.
6. Stenti genişletmek için, balonu hedef alınan damar çapına nazikçe şişirin. Doğru şişirme basıncı için ürün etiketine bakınız.

Stentin genişletilmesi sırasında fluoroskopik görüntüleme damara göre optimum stent çapına ulaşıldığına doğru şekilde karar vermek için kullanılmalıdır. En uygun genişleme ve doğru boyutlandırma stentin arter duvarı ile tamamen temas etmesini gerektirir.

#### 7.

##### Notlar:

- Stentin optimum şekilde yerleştirilmemişse, stent genişletilmemelidir. Etiketle belirtilen Derecelendirilmiş Patlama Basıncını aşmayın. Stentin aşırı genişletilmesi ve yetersiz genişletilmesi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir.
- Stenti etikette sunulan uyum çizelgesinden fazla genişletmeyin.
- Lezyon erişiminde veya stentin uygulanmasından sonra uygulama sisteminin çıkartılması sırasında herhangi bir zamanda dirençle karşılaşırsa, tüm sistem tek bir ünite halinde çıkartılmalıdır.

8. Döner hemostatik vanayı sıkın.

#### C. YERLEŞTİRME VE ÇIKARMA PROSEDÜRÜ

1. Şişirme cihazı üzerinde ekşiye çekerek balonu söndürün. Balonun tamamen sönmesi için bekleyin. Balonun söndüğü balon içinde kontrast madde olmadığından emin olunarak doğrulanmalıdır.
2. Döner hemostatik vanayı tam olarak açın.
3. Balonu stentten nazikçe çıkarmak üzere negatif basıncı koruyarak balonu stentten çok yavaş biçimde çekin.
4. Balonun tamamen sönmelerinden sonra, kılavuz teli yerinde tutarak uygulama sistemini fluoroskopi altında kılavuz kateterden dikkatlice çekin.
5. Döner hemostatik vanayı sıkın.

**Not:** Eğer uygulama sistemini çekerken olağandışı bir dirençle karşılaşırsa, stent uygulama sistemi ve kılavuz kateter tek bir ünite olarak çıkartılmalıdır. Bu, fluoroskopi ile doğrudan görüntüleme altında yapılmalıdır.

6. Stent uygulanan bölgeyi değerlendirmek için anjiyografik görüntüleme tekrar edilir. Eğer stent yeterince dilate olmamışsa, ilk uygulama sistemini veya uygun çapta bir başka kateteri dikkatlice yerleştirin ve stenti gerekli çapa genişletmek için önceki adımları tekrarlayın.

Stent çıkartma yöntemleri (ek tellerin, kıskacıların ve/veya forsepslerin kullanımı) koroner damar ve/veya damar yolu bölgesinde ek travmaya neden olabilir. Komplikasyonlar arasında kanama, hematom veya psödoanevrizma bulunabilir.

#### GARANTİ ŞARTLARI

Alvimedica bu aracın tasarımında ve üretiminde makul dikkat gösterildiğini garanti eder. Bireyler arasındaki biyolojik farklılara bağlı olarak, hiçbir ürün her olguda %100 etkili değildir. Dolayısıyla, ve Alvimedica ürünün satıştan sonra kullanıldığı koşullar, hasta seçimi ve uygulama yöntemleri üzerinde kontrol sahibi olmadığında; Alvimedica sınırlama olmaksızın özel bir amaç için uygunluk ve/veya pazarlanabilirlik gibi ifade edilen veya ima edilen, ürüne ilgili tüm garantileri reddeder. Alvimedica ürünün yanlış kullanımından kaynaklanan herhangi bir hasar veya yaralanma veya ölümün doğrudan veya dolaylı olarak sorumlu değildir. Alvimedica tekrar kullanımdan veya tekrar sterilizasyondan kaynaklanabilecek herhangi bir yaralanma, hasar veya kayıptan doğrudan veya dolaylı olarak sorumlu değildir.

## FRANÇAIS

### FIKRI MÜLKİYET HAKLARININ KORUNMASI

Bu ürüne ait tüm ticari markalar, logolar, buluşlar, teknik bilgiler, teknoloji, tescilli bilgiler ve diğer fikri mülkiyet hakları yalnızca Alvimedica'ya aittir. Alvimedica ürüne ilgili tersine mühendislik işlemleri veya fikri mülkiyetin izinsiz kullanımına veya yanlış kullanımına ilişkin bir ihlal durumunda hak talep etme, dava açma ve/veya adli otoritelere başvurmadan önce mağduriyetin giderilmesini talep etme haklarını saklı tutar.

### SYSTEME DE POSE DE STENT CORONAIRE A ELUTION DE LA RAPAMYCINE CORACTO™

Lisez attentivement toutes les instructions avant utilisation. Respectez ces les avertissements et les précautions mentionnées dans ces instructions. Toute inobservance peut entraîner des complications.

#### DESCRIPTION DU DISPOSITIF

##### 1. Le système de pose de stent coronaire à élution de la Rapamycine Coracto™ comprend:

Le système d'endoprothèse coronaire CORACTO™ est un produit EtO-stérilisé à usage unique composé d'un stent intrac coronaire prémonté sur un système de pose à échange rapide (Monorail) d'un ballonnet ACTP. Le stent est fabriqué à partir de l'acier inoxydable de qualité médicale 316LVM. Les stents sont disponibles en plusieurs longueurs, notamment de 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm et peuvent être étendus à des diamètres différents, y compris 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm et 4,0 mm. Le diamètre du fil de guidage maximum approprié pour une utilisation avec le système est de 0,014 ". Le revêtement de stent est composé de la rapamycine ingrédient actif et du PLGA ingrédient inactif, d'un copolymère de poly (D, L-lactique-co-glycolique-acide dans un rapport de 50:50. La charge médicamenteuse est de 1,7 µg de la rapamycine/mm<sup>2</sup> de la surface de stent totale.

Diamètre interne du stent (mm)	Longueur du stent (mm)	ID de compatibilité du cathéter de guidage minimum	Pression nominale (atm)	Pression nominale de rupture (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Description de la composante médicamenteuse

La rapamycine est un produit de lactone macrocyclique de la bactérie du sol *Streptomyces hygroscopicus*. Sa formule moléculaire est C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> et son poids moléculaire est 914,2 g/mol. Le nom chimique de la rapamycine est (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadeca-hydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-méthoxycyclohexyl]-1-méthylethyl]-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-23,27-époxy-3H-pyrrodo[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentacontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### COMMENT LE PRODUIT EST-IL LIVRE

Le système de pose de stent coronaire à élution de la rapamycine Coracto™ est livré avec une notice d'utilisation unique dans chaque boîte d'emballage.

**Stérile** : Ce dispositif est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Le sachet externe en aluminium est uniquement destiné à fournir une protection contre la lumière et l'humidité (un petit paquet de papier contenant un agent de séchage (gel de silice) est inclus pour l'absorption de l'humidité résiduelle). Le contenu de l'emballage stérile placé à l'intérieur du sachet en aluminium est stérile. Éliminer le sachet de gel de silice avec l'emballage.

**Usage unique** : Ce dispositif est à usage unique. Ne pas restériliser. Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

**Conservation** : Conserver dans un endroit sec, sombre et frais. Protéger contre la lumière. Ne pas retirer de la boîte jusqu'au moment d'utiliser. Conserver à 25 ° C ; excursions permises à 10-30 ° C.

#### INDICATIONS

Les patients qui présentent des symptômes de cardiopathie ischémique associée aux sténoses ou resténotiques (≤30 mm) dans les artères coronaires (avec un diamètre de vaisseau de référence de 2,5 mm à 4,0 mm) et qui sont admissibles aux procédures ACTP (angioplastie coronaire transluminale percutanée).

#### CONTRE-INDICATIONS

- Les patients chez qui le traitement antiplaquettaire et / ou anticoagulant est contre-indiqué.
- Les patients considérés comme ayant une lésion qui empêche le gonflage complet d'un ballonnet d'angioplastie ou un placement correcte du stent ou du système de pose.
- Les patients présentant une hypersensibilité ou une contre-indication au sirolimus (rapamycine) ou composés zotarolimus structurellement apparentés, à l'évérolimus, au tacrolimus, ou aux médicaments similaires, ou analogues ou dérivés.
- Les patients présentant une allergie connue aux médias de métal ou de contraste.

#### AVERTISSEMENTS

- Le produit doit être utilisé uniquement par des médecins expérimentés qui ont été formés adéquatement aux techniques d'intervention coronaire percutanée.
- La procédure ne doit être effectuée dans les hôpitaux où la chirurgie de greffe de pontage coronaire d'urgence peut être effectuée rapidement dans le cas de complications potentiellement dommageables ou potentiellement mortelles.
- Une sélection judicieuse des patients est nécessaire en cas de thrombose, de complications vasculaires et / ou de risques d'événements de saignements.
- Avant d'utiliser le produit, lire attentivement toutes les instructions d'utilisation avant la procédure.
- Ne pas utiliser le produit le cas où l'intégrité de l'emballage stérile a été compromise ou si le dispositif semble endommagé ou plié.
- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.
- Ne pas réutiliser, retraiter ou restériliser le produit. Cela va affecter la performance du produit. Le produit peut ne pas être en mesure de supporter les contraintes de réutilisation. Le nettoyage ou le re-traitement des composants du cathéter exposés aux matériaux biologiques peut entraîner des effets néfastes de l'appareil lorsqu'il est utilisé.
- Un anticoagulant et / ou antiagrégant plaquettaire approprié doit être appliqué au patient. En cas de traitement médical inapproprié, la thrombose de stent peut se produire.
- Lors de l'implantation des stents qui se chevauchent, il faut utiliser les stents de la même matière, afin d'éviter la possibilité de corrosion des métaux.
- Les personnes allergiques à l'acier inoxydable peuvent subir une réaction allergique à cet implant.
- Si une résistance se fait sentir à tout moment pendant l'accès à la lésion ou la suppression d'un système de pose après l'implantation intra-stent, l'ensemble du système doit être retiré comme une seule unité.
- Le Stent CORACTO™ atteint son diamètre de dilatation nominale lorsque le ballonnet du système de pose est gonflé à une pression de 8 bars. Le ballonnet de système de pose ne doit pas être gonflé à des pressions assez élevées pour davantage dilater le stent par rapport au diamètre de lumière du vaisseau ou à des pressions supérieures à la pression maximale prédéterminée.
- Après usage, ce produit pourrait être potentiellement contaminé. La manipulation et l'élimination des produits doivent être conformes

aux pratiques médicales reconnues et aux lois et réglementations locales en vigueur. Alvimedica n'est pas responsable des risques et / ou d'autres problèmes qui peuvent résulter de la mauvaise manipulation et / ou élimination des produits.

La manipulation et l'élimination des produits doivent être conformes aux pratiques médicales reconnues et aux lois et réglementations locales en vigueur. La manipulation et l'élimination des produits ne sont pas de la responsabilité d'Alvimedica.

## PRÉCAUTIONS

- Ne pas retirer le stent du système de pose. Cette stent ne peut pas être retiré et placé sur un autre cathéter à ballonnet pour déploiement.
- En cas de compromis à la lisibilité de l'étiquette qui affecte l'identification correcte du produit, il est recommandé de ne pas utiliser le dispositif.
- Ne pas exposer à la lumière pendant trop de temps.
- Conserver le produit dans un endroit frais, sec et sombre.
- Ne pas dépasser la pression nominale de rupture indiquée sur l'étiquette du produit lors du gonflage du ballonnet. Cela pourrait conduire à des complications graves telles que la dissection, la perforation, les dommages à l'intima, la thrombose, l'ischémie myocardique, une intervention chirurgicale supplémentaire, l'infarctus du myocarde, l'arythmie, l'embolie du stent, l'occlusion totale de l'artère coronaire et la mort.
- Ne pas dilater le stent s'il est mal positionnée dans le vaisseau.
- L'expansion incomplète du stent peut entraîner des complications procédurales causant des blessures au patient.
- Ne pas enlever le stent de son système de pose car le retrait peut endommager le stent et / ou conduire à son embolisation. Le système de pose de stent coronaire est utilisé comme une seule unité.
- Ne jamais faire avancer ou rétracter le dispositif contre une résistance inconnue, car cela pourrait causer un traumatisme tissulaire ou endommager l'appareil. Si une résistance inhabituelle se fait sentir à tout moment lors de l'accès à la lésion avant l'implantation du stent, le système de stent et le cathéter de guidage doivent être retirés comme une seule unité.
- Vérifiez que le ballonnet est entièrement dégonflé avant de retirer le cathéter à ballonnet de la zone de traitement. Toute la procédure doit être effectuée sous imagerie de fluoroscopie de qualité supérieure. Si l'emplacement du stent ne peut être vérifiée, ne pas élargir le stent.
- Au cours de la procédure, un traitement vasodilatateur coronarien et anticoagulant approprié doit être fourni au patient en fonction des besoins. Le traitement anticoagulant doit être administré conformément aux directives médicales actuelles et poursuivi pendant une période de temps déterminée par le médecin après la procédure.
- Le placement du stent a le potentiel de compromettre la perméabilité de la branche latérale.
- Lors du traitement des lésions multiples, le stent devrait être posé sur lésion distale initiale, et ensuite sur la lésion proximale. Cette technique évite de traverser le stent proximal dans le placement du stent distal et réduit les changements de délogement.
- Ne pas utiliser de l'air ou tout support gazeux pour gonfler le ballonnet.
- Ne pas utiliser des matériaux de contraste Ethiodol ou Lipiodol.
- Ne pas exposer le système de pose aux solvants organiques (alcool, etc.).
- Il est recommandé de retirer l'étiquette détachable pour la traçabilité avant l'élimination de l'emballage.
- Des précautions doivent être prises lors de la traversée d'un stent nouvellement déployé avec une échographie intravasculaire, un fil de guidage coronarienne, ou un cathéter à ballonnet pour éviter de perturber la pose d'un stent, l'opposition et / ou la géométrie.
- Après usage, ce produit pourrait être potentiellement contaminé.

## SÉCURITÉ IRM

Les essais non cliniques ont démontré que le stent est conditionnel à MR. Le balayage peut être réalisé sur les patients en toute sécurité dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla (1,5T) ou 3,0-Tesla (3,0T).
- Champ de gradient spatial maximal inférieur ou égal à 10T/m.
- Mode de fonctionnement normal : Taux d'absorption maximum spécifique à tout le corps de :
  - 2,0 W / kg pendant 15 minutes de balayage en mode de fonctionnement normal à 1,5T.
  - 2,0 W / kg pendant 15 minutes de balayage en mode de fonctionnement normal à 3,0T.

### chauffage RF 3.0 T

Dans les essais non cliniques avec excitation de la bobine de corps, le stent a produit, une élévation de la température différentielle maximale de 1,3°C lorsqu'il est exposé à un taux d'absorption maximal spécifique (SAR) de 3,4 W / kg pendant 15 minutes de balayage dans un système MR 3,0T (Siemens Trio, logiciels SYNGO MR A30 4VA30A, Munich, Allemagne). Mise à l'échelle de SAR et le chauffage observé indique que SAR de 2,0 W / kg serait prévu pour obtenir une élévation de température localisée de moins de 1,0 °C.

### chauffage RF 1.5 T

Dans les essais non cliniques avec l'excitation de la bobine du corps, le stent a produit une hausse de la température différentielle de 1,1 °C lorsqu'il est exposé à un taux d'absorption spécifique maximum (SAR) de 1,4 W / kg pour 15 minutes de balayage dans un système MR de 1,5T (Siemens Espree , logiciel SYNGO MR B17, Munich, Allemagne). Mise à l'échelle de SAR et le chauffage observé indique que SAR de 2,0 W / kg serait prévu pour obtenir une élévation de température localisée de moins de 2,0 °C.

**Attention :** Le comportement de chauffage RF n'est pas mis à l'échelle avec l'intensité du champ statique. Les dispositifs qui ne présentent pas de chauffage détectable à une intensité de champ peuvent présenter des valeurs de chauffage élevées localisées à un autre champ.

## Artéfact MR

La qualité d'image MR peut être compromise si la zone d'intérêt est identique ou relativement proche de la position du dispositif, et il peut s'avérer nécessaire d'optimiser les paramètres d'imagerie par la résonance magnétique. La forme des artéfacts attendus suit le contour approximatif de l'appareil et prolongée radialement jusqu'à 0,8 cm de l'implant. Lorsque l'appareil est imagée avec les séquences prévues dans la norme, la lumière du stent ne peut pas être visualisée.

## Information sur le médicament

### Mécanisme d'action

La rapamycine peut agir comme un agent cytostatique, bloquant plus tôt la prolifération des cellules dans le cycle cellulaire (phase G1) et retournant les cellules à leur état de repos. La rapamycine se lie d'abord à la cyclophiline FKBP12, et ces complexes se lient et inhibent la fonction de mTOR (cible mammalienne de la rapamycine), une serine thréonine kinase possédant des rôles tels que la croissance, la prolifération et la survie cellulaires. mTOR agit comme un contrôleur central, régulant l'initiation de la traduction par le facteur d'initiation eucaryote 4E, et le ribosomal p70 S6 kinase.

## Métabolisme

La rapamycine est largement métabolisée par le système hépatique du CYP3A4 et est également un substrat de la pompe à la p-glycoprotéine de la paroi intestinale. L'élimination de la rapamycine est affectée par ces deux voies et affiche une grande variabilité inter-patients. La majorité des sept métabolites sont formées par O-déméthylation ou hydroxylation. Les métabolites représentent moins de 10% de l'activité de l'immunosuppresseur de la rapamycine. Ces métabolites sont excrétés dans la bile et les selles. La demi-vie de la rapamycine se situe entre 57 et 62 heures, ce qui rend possible un dosage une fois par jour. Les études pharmacologiques ont révélé que les niveaux plasmatiques au-dessus de 15 ng/ml sont facilement réalisables et ont été bien tolérés chez les patients traités avec de la rapamycine. Toutefois, étant donné que la rapamycine est très soluble dans les lipides, il n'y a presque pas de libération du médicament dans la circulation sanguine lors de la pose du stent au niveau du site de la lésion, et après l'implantation du stent, le gradient de diffusion favorise l'éluion dans les tissus, limitant davantage les quantités de circulation de la rapamycine libre.

## Interactions médicamenteuses après l'administration orale de la rapamycine

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont pas été menées avec le système de pose de stent coronaire à élution de la rapamycine CORACTO™. La rapamycine est largement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) dans la paroi de l'intestin et le foie et subit l'efflux des entérocytes de l'intestin grêle par la P-glycoprotéine (P-gp). Par conséquent, l'absorption et l'élimination subséquente de la rapamycine absorbée par voie systémique peut être influencée par des médicaments qui affectent ces protéines. Les inhibiteurs de CYP3A4 et de P-gp peuvent augmenter les niveaux de la rapamycine, tandis que les inducteurs du CYP3A4 et du P-gp peuvent diminuer le taux de rapamycine. L'interaction pharmacocinétique entre la rapamycine administrée par voie orale et les médicaments administrés de façon concomitante est analysée ci-dessous. Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été menées avec des médicaments autres que ceux décrits ci-dessous.

### • Kétoconazole

Administration de doses répétées de kétoconazole modifie de manière significative le taux et le degré d'absorption et d'exposition de la rapamycine après l'administration d'une formulation orale de la rapamycine, comme en témoignent les augmentations de la rapamycine

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  et AUC de 4,3 plis, 38%, et 10,9-plis, respectivement. Cependant, le terminal  $t_{1/2}$  de la rapamycine n'a pas été modifié. La rapamycine à dose unique n'a pas affecté l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques du kétoconazole de 12 heures. Il est recommandé de ne pas administrer la solution orale et les comprimés oraux de rapamycine avec le kétoconazole.

### • Rifampicine

Le prétraitement de 14 volontaires en bonne santé avec des doses multiples de rifampicine, 600 mg par jour pendant 14 jours, suivies d'une dose unique de 20 mg de la rapamycine, a considérablement augmenté l'élimination de la dose orale de la rapamycine par 5,5 plis (gamme = 2,8 à 10), ce qui représente une diminution moyenne d'ASC et de  $C_{max}$  d'environ 82% et 71%, respectivement. Chez les patients où la rifampicine est indiquée, les agents thérapeutiques alternatifs ayant un potentiel d'induction enzymatique plus faible doivent être envisagés.

### • Diltiazem

L'administration orale simultanée de 10 mg d'une solution orale de

rapamycine et de 120 mg de diltiazem à 18 volontaires en bonne santé a affecté de façon significative la biodisponibilité de la rapamycine. La rapamycine  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  et AUC ont été augmentées à 1,4-, 1,3-, et 1,6-plis, respectivement. La rapamycine ne modifie pas la pharmacocinétique du diltiazem ou ses métabolites désacétyldiltiazem et déméthylidiltiazem.

#### • Cyclosporine

Les interactions pharmacocinétiques à dose unique entre la cyclosporine et la rapamycine ont été étudiées pour les deux formulations orales de la rapamycine dans les études utilisant 24 volontaires sains. Par rapport aux résultats obtenus lors de l'administration de la rapamycine par voie orale seule, l'administration orale de 10 mg de rapamycine 4 heures après une dose unique de 300 mg capsules de gélatine molle de cyclosporine a augmenté moyennement la rapamycine AUC de 33% à 80% et une augmentation moyenne de la rapamycine  $C_{max}$  de 33% à 58%, en fonction de la formulation de sirolimus. La demi-vie de la rapamycine n'a pas été affectée de manière significative. La cyclosporine moyenne AUC et  $C_{max}$  moyenne n'ont pas été significativement affectées.

#### • Les médicaments qui peuvent être co-administrés sans ajustement de la dose

Les interactions médicamenteuses pharmacodynamiques cliniquement importantes n'ont pas été observées dans les études sur les médicaments énumérés ci-dessous en liaison avec la rapamycine administrée par voie orale. La rapamycine et ces médicaments peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

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

#### • Autres interactions médicamenteuses

Les médicaments qui peuvent augmenter les concentrations sanguines de la rapamycine comprennent :

- Bloqueurs de canaux calciques : nifédipine, vérapamil
- Les agents antifongiques : clotrimazole, fluconazole, itraconazole
- Les antibiotiques macrolides : clarithromycine, érythromycine, troléandomycine
- Agents prokinétiques gastro-intestinaux : cisapride, métoclopramide
- Autres médicaments : bromocriptine, cimétidine, danazol, les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, le ritonavir, l'indinavir)

Les médicaments qui peuvent diminuer les niveaux de la rapamycine comprennent :

- Anticonvulsifs : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- Antibiotiques : rifabutine, la rifampentine

Ces listes ne sont pas exhaustives.

Il faut être prudent lorsque des médicaments ou d'autres substances métabolisées par CYP3A4 sont administrées de façon concomitante avec l'implantation de stent CORACTO™.

#### • Jus de pamplemousse :

Le jus de pamplemousse réduit le métabolisme du CYP3A4 de la rapamycine.

#### • Préparations végétales :

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) induit CYP3A4 et P-glycoprotéine. Comme la rapamycine est un substrat pour le cytochrome CYP3A4 et la glycoprotéine P, il y a une possibilité que l'utilisation de millepertuis chez les patients recevant le stent CORACTO™ puisse entraîner des niveaux de rapamycine réduits.

#### • Vaccination

Les immunosuppresseurs peuvent affecter la réponse à la vaccination. Les vaccinations peuvent donc être moins efficaces pendant un certain temps après avoir reçu un stent CORACTO™. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée ; les vaccins vivants peuvent inclure, mais sans s'y limiter, ceux de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la polio oral, le BCG, de la fièvre jaune, de la varicelle et de la typhoïde TY21a.

#### • Interactions d'essais médicament-laboratoire

Il n'y a pas eu d'études sur les interactions de la rapamycine dans les essais cliniques communément employés au laboratoire.

#### Mutagenèse, cancérogénicité et toxicologie pour la reproduction

La génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction des stents CORACTO™ n'ont pas été évaluées. Toutefois, la génotoxicité, la cancérogénicité, et la toxicité reproductive de la rapamycine ont été étudiées dans des cellules bactériennes et des mammifères in vitro et sur des animaux de laboratoire in vivo.

La rapamycine n'est pas génotoxique dans le test in vitro de mutation bactérienne inverse, le test d'aberration chromosomique de la cellule ovarienne du chinois Hamster, le test de mutation avancé cellulaire de lymphome de la souris, ou le test in vivo du micronoyau de souris.

Les événements indésirables potentiels associés à la rapamycine (après administration orale) :

- Les tests de la fonction hépatique anormale
- Anémie
- Arthralgies
- Diarrhée
- Hypercholestérolémie
- Hypersensibilité, y compris les réactions de type anaphylactode/anaphylactique
- Hypertriglycéridémie
- Hypokaliémie
- Infections
- Maladie pulmonaire interstitielle
- Leucopénie
- Lymphome et d'autres tumeurs malignes
- Thrombocytopénie

#### EFFETS INDESIRABLES POTENTIELS

- Intervention supplémentaire (percutanée, intervention chirurgicale (urgence PAC)
- Les réactions allergiques ou médicamenteuses aux agents antiplaquettaires / agents anticoagulants / milieu de contraste / matériau de stent
- Arythmie
- Tamponnade cardiaque
- Dommages à intima saine
- Décès
- Dissection
- Embolie (air)
- Hémorragie/saignement

- Hématome
- Infection
- Infarctus du myocarde
- Ischémie myocardique
- Perforation
- Pseudoanévrisme
- La resténose (nécessitant et / ou ne nécessitant pas de ré-intervention)
- Embolie du stent
- La thrombose de stent (y compris celle en retard et très en retard)
- Accident vasculaire cérébral
- Thrombose
- L'occlusion totale de l'artère coronaire
- Spasme de vaisseau

#### MODE D'EMPLOI

Matériaux requis (Remarque : Ces matériaux n'incluent pas l'emballage du produit)

Matériel
Cathéter de guidage approprié
Seringues de 10-20 cc
Solution saline stérile héparine
Fil de guidage 0,014 "
Gaine d'introduction
Vanne de rotation hémostatique
Contraste dilué 1:1 avec solution saline normale
Dispositif d'inflation
Robinet à trois voies
Anticoagulation approprié et médicaments antiplaquettaires

#### A. PREPARATION

1. Contrôler l'emballage du produit contre les dommages de l'emballage et la barrière de la stérilité.

#### Remarques :

- Ne pas utiliser l'appareil le cas où la stérilité de l'emballage interne est compromise, l'emballage est endommagé ou l'étiquetage du dispositif est incomplet.
  - Avant de commencer la procédure, préparer le dispositif de gonflage selon les instructions d'utilisation.
2. Retirez délicatement le système de pose de son tube de protection.
  3. Assurez-vous que le diamètre et la longueur du stent est appropriée en fonction du vaisseau traité.

**Remarque :** La dimension exacte du stent est importante pour le succès de sa pose. En général, la taille du stent doit être choisie en fonction du diamètre de la cuve de référence et de la longueur de la lésion. Un léger surdimensionnement du stent est préférable à un sous-dimensionnement.

4. Retirez délicatement le produit de son emballage et examinez soigneusement pour détecter les plis, les courbes et tout type de dommages. Éviter la mise en contact des surfaces étrangères avant utilisation chez le patient pour maintenir la stérilité du produit.
5. Avec l'extrémité vers le bas, orientez le système de pose de stent verticalement. Examiner le produit et vérifier que le stent est centré entre les marqueurs radio-opaques dorés.

#### Remarques :

- Tout dommage au système de pose peut réduire les

caractéristiques de performance souhaitées.

- Ne pas utiliser si des défauts sont constatés.
  - Ne pas toucher ou manipuler le stent afin d'éviter d'endommager ou déloger le stent.
6. Préparer le dispositif de gonflage avec le milieu de contraste dilué.
  7. Remplir la seringue de 20 ml avec une solution saline. Rincer soigneusement la lumière du fil de guidage de manière systématique.
  8. Fixer le dispositif de gonflage sur un robinet d'arrêt, puis fixer le robinet au port de l'inflation. Assurez-vous que les composants sont connectés de manière appropriée. Préparer le dispositif de gonflage en conformité avec les instructions du fabricant.
  9. Après la remise du stent dans la position appropriée à la lésion cible, ouvrir le robinet au système de pose et tirez à la position négative jusqu'au retrait de l'air de la lumière de gonflage du système de pose, puis relâchez à la position neutre.

**Remarques :**

- Ne pas utiliser de l'air ou tout support gazeux pour gonfler le ballonnet.
  - Ne tirez pas une pression négative sur le système de pose de stent avant de positionner le stent dans la lésion cible.
10. Cette procédure (étape 9) peut être répétée 2 à 3 fois pour retirer complètement l'air du système de pose de stent.

**Remarques :**

- La même procédure peut être effectuée avec une seringue à la place du dispositif de gonflage
  - Ne pas appliquer une pression négative sur le système avec le dispositif d'inflation tout en introduisant le système de pose dans le vaisseau. Cela peut provoquer délogement du stent.
11. Veiller sur l'introduit de gaine de cathéter / guidage de stabilité du cathéter.

**B. PROCEDURE DE POSE ET DE DEPLOIEMENT**

1. Préparer le site d'accès vasculaire selon la pratique ACTP standard.
2. Il est fortement recommandé de pré-dilater la lésion avec un cathéter ACTP.
3. Avancer le système de pose de stent sur le fil de guidage (diam. max. 0,014") à travers la valve hémostatique. La valve hémostatique doit être complètement ouverte tandis que le produit est introduit.

**Remarque :** Si vous rencontrez une résistance, ne forcez pas le passage, car cela peut causer des dommages ou le délogement du stent du ballonnet. Assurez-vous que le cathéter de guidage est dans la bonne position et que son extrémité est stationnaire.

4. Avancer le système de pose de stent sous visualisation fluoroscopique directe.
5. Positionner le stent à travers la lésion en utilisant les marqueurs le radio-opaques proximaux et distaux sur le ballonnet comme point de référence.
6. Pour élargir le stent, gonfler doucement le ballonnet au diamètre du vaisseau cible. Suivez l'étiquetage du produit pour la pression de gonflage correcte. La visualisation fluoroscopique lors de l'expansion du stent doit être utilisée pour mieux apprécier le diamètre optimum du stent par rapport à la cive. L'expansion optimale et le dimensionnement approprié exigent que le stent soit complètement en contact avec la paroi artérielle.

**Remarques :**

- L'expansion du stent ne doit pas être effectué si le positionnement du stent n'est pas optimal. Ne pas dépasser la pression nominale de rupture indiqué sur l'étiquette. L'expansion excessive et l'expansion insuffisante du stent peuvent entraîner plusieurs complications.
  - Ne pas étendre le stent au-delà du tableau de conformité figurant sur l'étiquette.
  - Si une résistance se faire sentir à tout moment pendant l'accès à la lésion ou la suppression d'un système de pose après l'implantation intra-stent, l'ensemble du système doit être retiré comme une seule unité.
7. Serrer la valve hémostatique rotative.

**C. PROCEDURE DE DEPLOIEMENT ET DE RETRAIT**

1. Dégonfler le ballonnet en tirant la position négative sur le dispositif de gonflage. Donnez suffisamment de temps pour le dégonflement complet du ballonnet. Le dégonflage du ballonnet doit être confirmé par l'absence de contraste à l'intérieur du ballonnet.
  2. Ouvrir entièrement la valve hémostatique rotative.
  3. Retirer très lentement le ballonnet du stent en maintenant la pression négative pour y déloger doucement le ballonnet.
  4. Une fois que le ballonnet a été complètement dégonflé, retirer avec soin le système de pose de cathéter de guidage sous fluoroscopie toute en maintenant le fil de guidage en place.
  5. Serrer la valve hémostatique rotative.
- Remarque :** Si aucune résistance inhabituelle n'est rencontrée lors du retrait, le système de pose de stent et le cathéter de guidage doivent être retirés comme une seule unité. Cela doit être fait sous visualisation directe avec la fluoroscopie.
6. Répétez l'imagerie angiographique pour évaluer la zone du stent. Si le stent est sous-dilaté, positionner soigneusement le système de pose d'origine ou un autre cathéter de diamètre approprié et répéter les étapes précédentes pour dilater le stent au diamètre requis.

Les méthodes de récupération de stent (utilisation de fils supplémentaires, des collets et / ou des pinces) peuvent entraîner un traumatisme supplémentaire pour le vaisseau coronaire et / ou le site d'accès vasculaire. Les complications peuvent inclure des saignements, les hématomes ou le pseudo-anévrisme.

**CONDITIONS DE GARANTIE**

Alvimedica garantit que les soins raisonnables ont été prises dans la conception et la fabrication de cet instrument. En raison des variations biologiques entre les individus, aucun produit n'est efficace à 100% dans tous les cas. Par conséquent, et dans la mesure où Alvimedica n'a aucun contrôle sur les conditions dans lesquelles le produit est utilisé après-vente, la sélection des patients et les méthodes d'application, Alvimedica décline toute garantie à l'égard du produit, exprimée ou implicite, y compris, mais sans s'y limiter, celles liées à la qualité marchande et à l'adéquation à un usage particulier. Alvimedica n'est pas directement ou indirectement responsable de tout préjudice ou dommage ou perte de toute personne résultant de la mauvaise utilisation du produit, Alvimedica ne sera non plus tenu pour responsable, directement ou indirectement, pour toute blessure, perte ou dommage pouvant résulter de la ré-utiliser ou de la re-stérilisation.

**PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE**

Toutes les marques de commerce, les logos, les inventions, le savoir-faire, la technologie, les informations exclusives et d'autres droits de propriété intellectuelle de ce produit appartiennent exclusivement à Alvimedica. Alvimedica se réserve tous les droits de demander, de poursuivre, de demander réparation des préjudices subits auprès des autorités judiciaires en cas d'infraction relative à toute utilisation non autorisée ou abusive de la propriété intellectuelle ou de l'ingénierie inverse liée au produit.

## DEUTSCH

### CORACTO™ RAPAMYCIN-BESCHICHTETES KONORAR-STENT-EINFÜHRUNGSSYSTEM

Vor der Verwendung alle Anweisungen sorgfältig lesen. Alle in diesen Anweisungen angemerkten Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen beachten. Nichteinhaltung kann zu Komplikationen führen.

#### GERÄTEBESCHREIBUNG

##### 1. Das Coracto™ Rapamycin-beschichtete Konorar-Stent-Einführungssystem beinhaltet:

Das CORACTO™ Konorar-Stent-System ist ein EtO-sterilisiertes Produkt zur einmaligen Verwendung, das aus einem ballonexpandierbaren, intrakoronaren Stent besteht, der auf einem PTCA-Ballon Schnell austauschbares Zuführungssystem (MonoRail) vormontiert ist. Der Stent wird aus medizinisch unbedenklichen 316LVM-Edelstahl hergestellt. Die Stents sind in mehreren Längen von 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm erhältlich und können auf verschiedene Durchmesser von 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm und 4,0 mm expandiert werden. Der maximale Durchmesser des Führungsdrahts zur Verwendung mit diesem System beträgt 0,014 Zoll. Die Beschichtung des Stents setzt sich aus dem aktiven Bestandteil Rapamycin und dem inaktiven Bestandteil PLGA, einem Copolymer aus Poly(D,L-michsauerer Coglycolsäure) in einem Verhältnis von 50:50 zusammen. Die Wirkstoffbelastung für die gesamte Stent-Oberfläche beträgt 1,7 µg Rapamycin/mm<sup>2</sup>.

Stent-Innendurchmesser (mm)	Stent-Länge (mm)	Kompatibilitätstabelle-ID Minimum Katheterführung	Nennendruck (Atm)	Festgelegter Bestdruck (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Beschreibung der Wirkstoffkomponenten

Rapamycin ist ein makrozyklisches Laktone-Produkt von der Bodenbakterie *Streptomyces hygroscopicus*. Die Molekülformel ist C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub> und das Molekulargewicht beträgt 914,2 g/mol. Der chemische Name für Rapamycin ist (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-d][1,4]oxazaacyclohentacontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

##### WIE DAS PRODUKT GELIEFERT WIRD

Das Coracto™ Rapamycin-beschichtete Konorar-Stent-Einführungssystem wird mit einer einzelnen Gebrauchsanweisung (IFU) in jedem Karton geliefert.

**Sterile:** Dieses Gerät ist mit Äthylenoxid sterilisiert. Der äußere Folienbeutel ist nur zum Schutz vor Licht und Feuchtigkeit gedacht (ein kleines Päckchen aus Papier, in dem sich ein Trocknungsmittel (Kieselgel) befindet, wird zu Absorbierung von Restfeuchtigkeit beige packt). Der Inhalt der sterilen Verpackung, der sich im Folienbeutel befinden, ist steril. Kieselgel-Beutel zusammen mit der Verpackung entsorgen.

**Einmaliger Gebrauch:** Dieses Gerät ist nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht erneut sterilisieren. Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder schadhhaft ist.

**Lagerung:** An einem trockenen, dunklen und kühlen Platz lagern. Vor Licht schützen. Nicht vor dem unmittelbaren Gebrauch aus dem Karton entfernen. Lagerung bei 25 °C; bei Exkursionen sind 10-30

°C erlaubt.

#### INDIKATIONEN

Für Patienten mit symptomatisch ischämischen Herzkrankheiten im Zusammenhang mit Stenose- oder Restenose-Läsionen (≤30 mm) in den koronaren Arterien (mit einem Referenz-Gefäßdurchmesser von 2,5 mm bis 4,0 mm) und die für PTCA-Verfahren (perkutane transluminale koronare Angioplastie) geeignet sind.

#### KONTRAINDIKATIONEN

- Therapien mit Thrombozytenaggregation und/oder Gerinnungshemmer sind kontraindiziert.
- Patienten, deren Beurteilung Verletzungen beinhalten, die eine vollständige Inflation eines Angioplastie-Ballons oder eine ordnungsgemäße Platzierung des Stents oder des Zuführungssystems verhindern.
- Patienten mit Überempfindlichkeit oder Kontraindikationen gegen Sirolimus (Rapamycin) oder die strukturell verwandten Präparate Zotarolimus, Everolimus, Tacrolimus oder ähnliche Wirkstoffe oder alle Analogien oder Derivate.
- Patienten mit bekannten Allergien gegen Metalle oder Kontrastmittel.

#### WARNUNGEN

- Das Produkt sollte nur durch erfahrene Ärzte verwendet werden, die eine angemessene Ausbildung für die Techniken der perkutanen Koronarinterventionen durchlaufen haben.
- Das Verfahren sollte nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, in denen im Falle von möglichen schädlichen oder lebensbedrohenden Komplikationen Bypass-Transplantat-Operationen an Koronararterien schnell durchgeführt werden können.
- Eine vernünftige Patienten-Auswahl ist erforderlich im Falle von Thrombosen, bei vaskulären Komplikationen und / oder bei Blutungsrisiken.
- Vor dem Verfahren und vor Benutzung des Produkts alle Gebrauchsanweisungen vorher sorgfältig lesen.
- Das Produkt nicht verwenden, wenn die Integrität der sterilen Verpackung beeinträchtigt wurde oder wenn das Gerät schadhaft oder abgeknickt erscheint.
- Das Produkt nicht verwenden, wenn das Ablaufdatum überschritten ist.
- Das Produkt nicht wiederverwenden, erneut verarbeiten oder erneut sterilisieren. Dies beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit des Produkts. Bei einer erneuten Verwendung kann das Produkt möglicherweise nicht der Belastung standhalten. Reinigung oder erneute Verarbeitung der Katheter-Komponenten, die biologischen Materialien ausgesetzt waren, können bei Gebrauch ungünstige Gewebeerwartungen ergeben.
- Bei diesen Patienten sollten entsprechende Therapien mit Gerinnungshemmer und/oder Thrombozytenaggregation angewendet werden. Im Falle einer unsachgemäßer medizinischer Therapie können Stent-Thrombosen auftreten.
- Bei der Implantation von sich überlappenden Stents sind Stents aus dem gleichen Material zu verwenden, um die Möglichkeit einer Metallkorrosion auszuschließen.
- Personen mit einer Allergie gegen Edelstahl können durch dieses Implantat eine allergische Reaktion erleiden.
- Sollte zu irgendeiner Zeit bei einem Läsionszuführung oder dem Entfernen des Zuführungssystems nach der Stent-Implantation Widerstand verspürt werden, muss das gesamte System als eine Einheit entfernt werden.
- Der CORACTO™ Stent erreicht den geweiteten

Nominaldurchmesser, wenn die Inflation des Ballons des Zuführungssystems mit einem Druck von 8 bar erfolgt. Der Inflation des Ballons des Zuführungssystems sollte nicht bei einem Druck erfolgen, der so hoch ist, dass der Stent das geplante Lumen-Durchmesser überschreitet oder mit einem Druck, der den vorher bestimmten Maximaldruck überschreitet.

- Nach Verwendung kann dieses Produkt eine biologische Gefährdung darstellen. Die Produkte müssen nach anerkannten medizinischen Praktiken, anwendbaren Gesetzen und Verordnungen gehandhabt und entsorgt werden. Alvimedica ist nicht verantwortlich für Gefahren und/oder andere Probleme, die sich aus unsachgemäßer Handhabung und/oder Entsorgung der Produkte ergeben.

#### VORSICHTSMASSNAHMEN

- Den Stent nicht vom Zuführungssystem entfernen. Dieser Stent kann nicht entfernt und zur Bereitstellung auf einen anderen Ballon-Katheter platziert werden.
- Im Falle einer Beeinträchtigung der Lesbarkeit des Etiketts, welche die ordnungsgemäße Erkennung des Produkts beeinträchtigt, wird empfohlen, das Gerät nicht zu verwenden.
- Nicht über einen längeren Zeitraum dem Licht aussetzen.
- Das Produkt an einem kühlen, trockenen und dunklen Platz aufbewahren.
- Der auf dem Etikett des Produkts angegebene festgelegte Berstdruck (RBP) darf bei der Inflation des Ballons nicht überschritten werden. Dies könnte zu ernsthaften Komplikationen führen, wie Sektion, Perforierung, Intima-Schädigung, Thrombose, myokardiale Ischämie, zusätzliche chirurgische Eingriffe, myokardialer Infarkt, Arrhythmie, Stent-Embolie, vollständiger Verschluss von Koronararterien und Tod.
- Den Stent nicht ausdehnen, wenn er nicht ordnungsgemäß im Blutgefäß positioniert ist.
- Die nicht vollständige Ausdehnung des Stents kann Komplikationen des Verfahrens und als Ergebnis eine Verletzung des Patienten verursachen.
- Den Stent nicht vom Zuführungssystem entfernen, da das Entfernen zu einem Schaden am Stent und/oder zu einer Stent-Embolisierung führen kann. Das Konorar-Stent-Zuführungssystem wird als eine Einheit verwendet.
- Bei einem unbekanntem Widerstand das Gerät niemals einschieben oder zurückziehen, da dies ein Gewebetrauma oder eine Schädigung des Geräts verursachen können. Wenn vor der Stent-Implementierung während einer Läsionszuführung zu irgendeiner Zeit ein außergewöhnlicher Widerstand verspürt wird, sollten das Stent-System und der Führungskatheter als eine Einheit entfernt werden.
- Achten Sie darauf, dass der Ballon vollständig entleert ist, bevor der Ballon-Katheter aus dem Behandlungsbereich zurückgezogen wird. Das ganze Verfahren sollte zusammen mit einer qualitativ hochwertigen Fluoroskopie-Bilderfassung durchgeführt werden. Den Stent nicht expandieren, wenn die Lage des Stents nicht überprüft werden kann.
- Während des Verfahrens muss für den Patienten nach Bedarf eine angemessene Therapie mit Gerinnungshemmer und Konorarvasodilatator vorgesehen werden. Eine Gerinnungshemmer-Therapie sollte gemäß den aktuellen medizinischen Richtlinien gegeben und für einen bestimmten Zeitraum fortgesetzt werden, der vom Arzt nach dem Verfahren bestimmt wird.
- Die Platzierung des Stents kann eventuell die Durchlässigkeit der Seitenäste beeinträchtigen.
- Wenn mehrere Läsionen behandelt werden, sollte der Stent für die distale Läsion zuerst durchgeführt werden, gefolgt von dem Stent für die proximale Läsion. Diese Technik erleichtert die Notwendigkeit,

den proximalen Stent bei der Platzierung des distalen Stents zu kreuzen und vermindert Änderungen zur Ablösung.

- Verwenden Sie zur Inflation des Ballons keine Luft oder Gas als Medium.
- Die Kontrastmittel Ethiodol oder Lipiodol nicht verwenden.
- Das Zuführungssystem darf keinen organischen Lösemitteln ausgesetzt werden (z. B. Alkohol usw.).
- Es wird empfohlen, das Abziehetikett zum Zwecke der Rückverfolgbarkeit vor der Entsorgung der Verpackung zu entfernen.
- Vorsicht walten lassen, wenn ein neu bereitgestellter Stent mit einem intravaskulären Ultraschall (IVUS), einem koronaren Führungsdraht oder einem Ballon-Katheter gekreuzt wird, um eine gestörte Stent-Platzierung, Opposition und/oder Geometrie zu vermeiden.
- Nach Verwendung kann dieses Produkt eine biologische Gefährdung darstellen. Handhabung und Entsorgung der Produkte müssen nach anerkannten medizinischen Praktiken, anwendbaren Gesetzen und Verordnungen durchgeführt werden. Handhabung und Entsorgung der Produkte fällt nicht in die Zuständigkeit von Alvimedica.

#### MRI-SICHERHEIT

Eine nicht-klinische Prüfung hat bewiesen, dass der Stent MR-unbedenklich ist. Patienten können unter den folgenden Bedingungen sicher gescannt werden.

- Statisches Magnetfeld mit of 1,5-Tesla (1,5 T) oder 3,0-Tesla (3,0 T).
- Maximales räumliches Gradientenfeld weniger gleich 10T/m.
- Normale Betriebsart: Maximale ganzkörperspezifische Resorptionsgeschwindigkeit (SAR) von:
  - 2,0 W/kg für 15 Minuten Abtastung bei normaler Betriebsart bei 1,5 T.
  - 2,0 W/kg für 15 Minuten Abtastung bei normaler Betriebsart bei 3,0 T.

#### 3,0 T HF-Aufheizung

In der nicht-klinischen Prüfung mit Körperspulenaustritt erzeugte der Stent einen maximalen Differenztemperaturanstieg von 1,3 °C, wenn er einer maximalen spezifischen Resorptionsgeschwindigkeit (SAR) von 3,4 W/kg für 15 Minuten Abtastung in einem 3,0 T MR-System ausgesetzt ist (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A-Software, München, Deutschland). Die SAR-Skalierung und die beobachtete Aufheizung zeigt an, dass ein SAR von 2,0 W/kg zu erwarten ist, um einen lokalisierten Temperaturanstieg von weniger als 1,0 °C zu erzielen.

#### 1,5 T HF-Aufheizung

In der nicht-klinischen Prüfung mit Körperspulenaustritt erzeugte der Stent einen maximalen Differenztemperaturanstieg von 1,1 °C, wenn es einer maximalen spezifischen Resorptionsgeschwindigkeit (SAR) von 1,4 W/kg für 15 Minuten Abtastung in einem 1,5 T MR-System ausgesetzt ist (Siemens Trio, SYNGO MR B17 4VA30A-Software, München, Deutschland). Die SAR-Skalierung und die beobachtete Aufheizung zeigt an, dass ein SAR von 2,0 W/kg zu erwarten ist, um einen lokalisierten Temperaturanstieg von weniger als 2,0 °C zu erzielen.

**Vorsicht:** Die Verhaltensweise der HF-Aufheizung lässt sich mit der statischen Feldstärke nicht skalieren. Geräte, die bei einer Feldstärke keine wahrnehmbare Aufheizung aufweisen, können bei einer lokalisierten Aufheizung hohe Werte bei einer anderen Feldstärke aufweisen.

#### MR-Artefakt

Eine Beeinträchtigung der MR-Qualität ist möglich, wenn der Interessensbereich derselbe ist oder verhältnismäßig nah an der Position des Geräts liegt und es kann notwendig werden, die Parameter für die MR-Bildgebung zu optimieren. Die Form des erwarteten Artefakts folgt annähernd der Kontur des Geräts und radial bis zu 0,8 cm vom Implantat entfernt verlängert. Wenn das Gerät mit den Sequenzen abgebildet werden, die im Standard vorgeschrieben sind, kann das Stent-Lumen nicht visualisiert werden.

#### WIRKSTOFF-INFORMATIONEN

##### Aktionsmechanismen

Rapamycin kann als zytostatisches Mittel wirken, die Zellvermehrung früh im Zellzyklus (G1-Phase) blockieren und die Zellen zurück in den Ruhezustand versetzen. Rapamycin bindet zuerst ein Cyclophilin FKBP12 und dieser Komplex bindet und unterbindet die Funktion von mTOR (Säugetierziel von Rapamycin), ein Serin-Threonin-Kinase, das Rollen wie Zellwachstum, Vermehrung und Überleben verarbeitet. mTOR wirkt als zentrale Steuerung und reguliert die Translationsinitiierung durch den eukaryotischen Initiationsfaktor 4E und den ribosomalen p70 S6-Kinase-Weg.

##### Metabolismus

Rapamycin ist umfassend durch das hepatische CYP3A4-System metabolisiert und ist auch ein Substrat in der p-Glykoprotein-Pumpe der Darmwand. Der Abstand von Rapamycin wird durch diese Wege beeinträchtigt und zeigt breite Patienten-Varianz. Die Mehrheit der sieben Metaboliten werden über O-Demethylierung oder Hydroxylierung gebildet. Die Metaboliten tragen weniger als 10 % der immunsuppressiven Aktivitäten von Rapamycin. Diese Metaboliten werden als Gallensaft und Fäkalien ausgeschieden. Die halbe Lebensdauer von Rapamycin bewegt sich im Bereich von 57-62 Stunden, was eine einzelne tägliche Dosis ermöglicht. Pharmakologische Studien haben aufgezeigt, dass ein Plasma-Pegel von mehr als 15 ng/mL leicht erreichbar sind und waren gut verträglich bei Patienten, die mit Rapamycin behandelt wurden. Da Rapamycin jedoch sehr Lipid-löslich ist, wird während der Stent-Platzierung an der Läsionsstelle kaum Wirkstoff in den Blutstrom freigesetzt und nach der Stent-Implantation bevorzugt der Diffusionsgradient die Eluierung in Gewebe und begrenzt wiederum die Menge des zirkulierenden freien Rapamycins.

##### Wirkstoff-Interaktion im Anschluss an die orale Verabreichung von Rapamycin

Studien zur Wechselwirkung von Wirkstoffen mit dem Coracto™ Rapamycin-beschichteten Konorar-Stent-Einführungssystem wurden nicht durchgeführt. Rapamycin ist durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) in der Darmwand und Leber umfassend metabolisiert und erlebt den Ausfluss von Enterozyten aus dem Dünndarm durch P-Glykoprotein (P-gp). Deshalb können Absorption und nachfolgende Beseitigung von systematisch absorbierten Rapamycin durch Wirkstoffe beeinflusst werden, die diese Proteine beeinflussen. Inhibitoren CYP3A4 und P-gp können Rapamycin-Pegel erhöhen, während Induktoren CYP3A4 und P-gp den Rapamycin-Pegel senken können. Die pharmakokinetische Interaktion zwischen oral verabreichtem Rapamycin und zusammen verabreichte Wirkstoffe wird unten diskutiert. Studien zur Wechselwirkung von Wirkstoffen mit Ausnahme von den unten beschriebenen Wirkstoffen wurden nicht durchgeführt.

##### • Ketoconazol

Die Anwendung von mehreren Ketoconazol-Dosen nach Verabreichung einer oralen Rapamycin-Formulierung beeinträchtigte Geschwindigkeit und Ausmaß der Absorption und der Rapamycin-Belastung erheblich, was sich in der Zunahme von Rapamycin zeigte

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  und AUC jeweils 4,3-fach, 38 %, und 10,9-fach. Das terminale  $t_{1/2}$  von Rapamycin wurde nicht geändert. Eine Einzeldosis Rapamycin hatte keinen Einfluss auf die gleichbleibende 12-Stunden-Konzentration von Plasma-Ketoconazol. Es wird empfohlen, dass keine orale Rapamycin-Lösung und orale Tabletten zusammen mit Ketoconazol verabreicht werden.

##### • Rifampin

Vorbehandlung von 14 gesunden Freiwilligen mit mehreren Dosen Rifampin von 600 mg täglich über 14 Tage, gefolgt von einer einzelnen 20 mg-Dosis Rapamycin, stark erhöhter, 5,5-facher Abstand der Oral-Dosis Rapamycin (Bereich = 2,8 bis 10), was eine mittlere Reduzierung von AUC und  $C_{max}$  von jeweils etwa 82 % bzw. 71 % verkörpert. Bei Patienten, denen Rifampin angezeigt wird, sollten alternative therapeutische Wirkstoffe mit geringerem Enzyminduktionspotential berücksichtigt werden.

##### • Diltiazem

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 10 mg einer oralen Rapamycin-Lösung und 120 mg Diltiazem bei 18 gesunden Freiwilligen ergab eine erhebliche Beeinträchtigung der biologischen Verfügbarkeit von Rapamycin. Rapamycin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  und AUC wurden jeweils 1,4-, 1,3- und 1,6-fach erhöht. Rapamycin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Diltiazem oder dessen Metaboliten Desacetyldiltiazem und Desmethylidiltiazem.

##### • Cyclosporin

Die Interaktion einer pharmakokinetischen Einzeldosis zwischen Cyclosporin und Rapamycin wurde für zwei orale Rapamycin-Formulierungen in Studien mit 24 gesunden Freiwilligen erforscht. Im Vergleich zu den erzielten Ergebnissen, bei denen orales Rapamycin eigenständig verabreicht wurde, war durch die orale Verabreichung von 10 mg Rapamycin 4 Stunden nach einer einzelnen Dosis mit einer weichen 300 mg Gelatine kapsel Cyclosporin in Abhängigkeit von der Sirolimus-Formulierung der mittlere Rapamycin-AUC um 33% auf 80 % und die mittlere Rapamycin- $C_{max}$  um 33 % auf 58 % erhöht. Die Halbwertszeit von Rapamycin wurde nicht wesentlich beeinträchtigt. Die arithmetische Mittel von AUC und  $C_{max}$  bei Cyclosporin wurden nicht wesentlich beeinträchtigt.

##### • Wirkstoffe, die möglicherweise ohne Anpassung der Dosierung zusammen verabreicht werden

Klinisch wichtige pharmakokinetische Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen wurden in den Studien bei den unten aufgelisteten Wirkstoffen in Verbindung mit oral verabreichtem Rapamycin nicht beobachtet. Rapamycin und diese Wirkstoffe können ohne genaue Anpassung der Dosierung zusammen verabreicht werden.

- Acyclovir
- Digoxin
- Gilbenclamid
- Nifedipin
- Norgestrel/Ethinylestradiol
- Prednison
- Sulfamethoxazol/Trimethoprim

##### • Andere Wirkstoff-Interaktionen

Andere Wirkstoffe, welche die Rapamycin-Blutkonzentration möglicherweise erhöhen, sind:

- Calcium-Kanalblocker: Nicardipin, Verapamil
- Antimykotische Wirkstoffe: Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol
- Macrolidantibiotika: Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin
- Gastrointestinale prokinetische Wirkstoffe: Cisaprid,

Metoclopramid

- Andere Wirkstoffe: Bromocriptin, Cimetidin, Danazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir)

Wirkstoffe, die Rapamycin-Pegel absenken können, sind:

- Krampflösende Wirkstoffe: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antibiotika: Rifabutin, Rifapentin

Diese Listen sind nicht vollständig.

Vorsicht ist angebracht, wenn Wirkstoffe oder andere Substanzen, die durch CYP3A4 metabolisiert sind, begleitend mit der Implantation von CORACTO™ Stents verabreicht werden.

**• Grapefruchtsaft:**

Grapefruchtsaft reduziert die durch CYP3A4 gemittelten Rapamycin-Metabolismus.

**• Kräuterpräparate:**

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) induziert CYP3A4 und P-Glykoprotein. Da Rapamycin für Cytochrom CYP3A4 und P-Glykoprotein ein Substrat ist, besteht die Möglichkeit, dass die Verwendung von Johanniskraut bei Patienten, die CORACTO™ Stents erhalten, einen reduzierten Rapamycin-Pegel zur Folge hat.

**• Impfung**

Immunsuppressiv kann die Reaktion bei Impfungen beeinträchtigen. Impfungen können deshalb über einen bestimmten Zeitraum nach dem Erhalt eines CORACTO™ Stents weniger wirksam sein. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden. Lebendimpfstoffe werden unter anderem für Masern, Mumps, Röteln, orale Polio, BCG, Gelbfieber, Feuchtblattern und TY21a-Typhus verwendet.

**• Wirkstoff-Interaktionen bei Labortests**

Bei den normal eingesetzten klinischen Labortest gab es keine Studien zur Interaktion von Rapamycin.

**Mutagenese, Kanzerogenität und reproduktive Toxikologie**

Die Genotoxizität, Kanzerogenität und reproduktive Toxizität von CORACTO™-Stents wurden nicht evaluiert. Genotoxizität, Karziogenität und reproduktive Toxizität von Rapamycin wurden jedoch in Zellen von Bakterien und Säugetieren in vitro und an Tieren im Labor in vivo erforscht.

Rapamycin war nicht genotoxisch bei in vitro-Assay von bakteriellen Rückwärtsmutationen, dem Assay für chromosomaler Abweichung an den Eierstockzellen des chinesischen Hamsters, dem Assay von Lymphomzellen-Vorwärtsmutationen bei der Maus oder dem in vivo-Assay am Mikronukleus der Maus.

Von Rapamycin abhängige, potentiell ungünstige Ereignisse (im Anschluss an die orale Verabreichung):

- Tests für gestörte Leberfunktion
- Anämie
- Arthralgien
- Durchfall
- Hypercholestrinämie
- Überempfindlichkeit, mit anaphylactisch/anaphylactoiden Reaktionsarten
- Hypertriglyceridämie
- Hypokaliämie
- Infektionen

- Interstielle Lungenerkrankung
- Leukopenie
- Lymphknotentumor und andere bösartige Tumore
- Thrombozytopenie

**POTENTIELL UNGÜNSTIGE EREIGNISSE**

- Zusätzlicher Eingriff (perkutane chirurgischer Eingriff (Koronararterien-Bypass-Notoperation)
- Allergische oder Wirkstoff-Reaktionen auf Thrombozytenggregation-Wirkstoffe / Gerinnungshemmer-Wirkstoffe / Kontrastmittel/Stent-Material
- Arrhythmie
- Herztamponade
- Schaden an einer gesunden Intima
- Tod
- Dissektion
- Embolien (Luft)
- Hämorrhagie/Blutung
- Hämatom
- Infektion
- Myokardialer Infarkt
- Myokardiale Ischämie
- Perforation
- Pseudoaneurysma
- Restenosis (ein oder kein erneuten Eingriff erforderlich)
- Stent-Embolie
- Stent-Thrombose
- Schlaganfall
- Thrombose
- Totale Okklusion der Koronararterie
- Blutgefäßverkrampfung

**GERAUCHSANWEISUNG**

Erforderliche Materialien (Hinweis: Diese Materialien sind in der Verpackung des Produkts nicht enthalten)

MATERIAL
Geeigneter Führungskatheder
10-20 cc Spritzen
Sterile, heparinisierte Saline
0,014 Zoll Führungsdraht
Einführschleuse
Drehende, hämostatische Klappe
Kontrastlösung 1:1 mit normaler Saline
Inflationsgerät
Dreiweg-Sperrhahn
Geeignetes Gerinnungshemmer- und Thrombozytenggregation-Medikament

**A. VORBEREITUNG**

1. Das Paket mit dem Produkt auf Schäden an der Verpackung und Sterilitätsschranke überprüfen.

**Hinweise:**

- Das Gerät nicht verwenden, falls die Sterilität der inneren Verpackung beeinträchtigt, das Paket schadhaft oder die Etikettierung des Geräts unvollständig ist.
  - Vor dem Start des Verfahrens das Inflationsgerät gemäß der Gebrauchsanweisung vorbereiten.
2. Das Zuführungssystem aus der Schutzschlauch sorgsam entfernen.
  3. Achten Sie darauf, dass Durchmesser und Länge des Stents entsprechend dem behandelten Blutgefäß angemessen ist.

**Hinweis:** Die richtige Größe des Stents ist wichtig für eine erfolgreiche Stent-Implantation. Im Allgemeinen sollte die Größe des Stents so ausgewählt werden, dass er mit dem Durchmesser des Referenz-Blutgefäßes übereinstimmt und der Länge der Läsion entspricht. Bei einem Stent wird ein geringes Übermaß gegenüber einem Untermaß bevorzugt.

4. Das Produkt sorgsam aus der Verpackung entfernen und vorsichtig auf Knick, Biegung und alle Schadenarten inspizieren. Kontakt mit allen Fremdoberflächen vor der Verwendung im Patienten vermeiden, um die Sterilität des Produkts beizubehalten.
5. Das Stent-Zuführungssystem mit der Spitze nach unten vertikal ausrichten. Das Produkt prüfen und nachprüfen, ob sich der Stent zentriert zwischen den röntgengedichten Goldmarkierungen befindet.

**Hinweise:**

- Jeglicher Schaden am Zuführungssystem kann die erwünschte Gebrauchseigenschaft vermindern.
  - Nicht verwenden, wenn Mängel bemerkt werden.
  - Den Stent nicht berühren oder handhaben, um Schäden am Stent oder die Ablösung des Stents zu verhindern.
6. Das Inflationsgerät mit verdünntem Kontrastmittel vorbereiten.
  7. Die 20 cc Spritze mit Saline-Lösung füllen. Das Führungsdrahtlumen routinemäßig vorsichtig ausspülen.
  8. Das Inflationsgerät an einem Sperrhahn anbringen. Danach den Sperrhahn am Inflationsanschluss anbringen. Sorgen Sie dafür, dass die Komponenten ordnungsgemäß verbunden sind. Das Inflationsgerät in Übereinstimmung mit der Herstelleranleitung vorbereiten.
  9. Nach dem Transportieren des Stents in die geeignete Position der Zielläsion den Sperrhahn zum Zuführungssystem öffnen und negativ ziehen, bis das Inflationslumen des Zuführungssystems entlüftet ist. Dann in neutraler Position freigeben.

**Hinweise:**

- Verwenden Sie zur Inflation des Ballons keine Luft oder Gas als Medium.
  - Keinen negativen Druck auf das Stent-Zuführungssystem vor der Positionierung des Stents in der Zielläsion ausüben.
10. Dieses Verfahren (Schritt 9) kann zwei- bis dreimal wiederholt werden, um das Stent-Zuführungssystem vollständig zu entlüften.

**Hinweise:**

- Dasselbe Verfahren kann mit einer Spritze anstelle des Inflationsgeräts durchgeführt werden
  - Keinen negativen Druck auf das System mit dem Inflationsgerät ausüben, während das Zuführungssystem in das Blutgefäß eingeführt wird. Dies kann eine Stent-Ablösung verursachen.
11. Die Kathetermantel-Zufuhr/Führungskatheter-Stabilität gewährleisten.

**B. VERFAHREN ZUR ZUSTELLUNG UND BEREITSTELLUNG**

1. Vaskulären Zugangsbereich gemäß Standard-PTCA-Praxis vorbereiten.
2. Es wird dringend empfohlen, die Läsion mit einem PTCA-Katheter zu erweitern.
3. Das Stent-Zuführungssystem über den Führungsdraht (max. Durchmesser 0,014 Zoll) durch die hämostatische Klappe verschieben. Die hämostatische Klappe sollte vollständig offen

## NEDERLANDS

### CORACTO™ RAPAMYCINE-AFGEVEND CORONAIR STENTINTRODUCTIESYSTEEM

Lees alle instructies voor gebruik. Volg alle waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die in deze instructies worden vermeld. Als u dat niet doet, kunnen er complicaties optreden.

#### BESCHRIJVING VAN HET INSTRUMENT

##### 1. Het Coracto™ Rapamycine-afgevend coronairstentintrodectiesysteem omvat:

Het CORACTO™ coronaire stentintrodectiesysteem is een product voor eenmalig gebruik dat met ETO gesteriliseerd is, samengesteld uit een met ballon ontploerbare intracoronaire stent op een snel verwisselbare PTCA balloncatheter (MonoRail) introdectiesysteem. De stent is vervaardigd uit 316LVM roestvrij staal voor medisch gebruik. De stents bestaan in verschillende lengtes waaronder 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm en ze kunnen verwijfd worden tot verschillende diameters waaronder 2.5 mm, 2.75 / mm, 3,0 mm, 3.5 mm en 4.0 mm. De maximale diameter van de voerdraad voor gebruik met het systeem is 0.014". De coating van de stent is samengesteld uit de werkzame stof rapamycine en het niet-actieve ingrediënt PLGA, een co-polymer van melkzuur en glycolzuur in een verhouding van 50:50. De geestesmiddeldosering is 1.7 µg rapamycine/mm<sup>2</sup> totale stentoppervlakte.

Binnendiameter van de stent (mm)	Lengte van de stent (mm)	Minimum geleidekatheter compatibiliteit ID	Nominale druk (atm)	Rated Burst Pressure (maximale druk zonder breuk) (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Beschrijving van medicijncomponent

Rapamycine is een macrocyclic lacton product van de bodembacterie streptomycetes hygroscopicus. De moleculaire formule is C51H79NO13 en het molecuulgewicht is 914,2g/mol. De chemische benaming voor rapamycine is (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecaahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentacontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### HOE PRODUCT WORDT GELEVERD

Het Coracto™ rapamycine-afgevend coronaire stentintrodectiesysteem wordt geleverd met een gebruiksaanwijzing (IFU) in elke verpakking.

**Steriel:** Dit apparaat is gesteriliseerd met ethyleenoxide. De buitenste foliezak is alleen bedoeld om bescherming te bieden tegen licht en vocht (een klein papieren pakje met droogmiddel (silicagel) wordt meegeleverd voor de opname van de resterende luchtvochtigheid). De inhoud van de steriele verpakking binnenin de foliezak is steriel. Gooi het zakje met silicagel samen met de verpakking weg.

Enmalig gebruik: Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw steriliseren. Niet gebruiken als de verpakking reeds geopend of beschadigd is.

**OPSLAG** Bewaren op een droge, koele en donkere plaats. Beschermen tegen licht Niet verwijderen uit de doos voordat het gebruikt zal worden. Bewaren bij 25 ° C; toegestane afwijking 10-30 ° C.

sein, während das Produkt eingeführt wird.

**Hinweis:** Der Durchgang nicht erzwingen, wenn ein Widerstand verspürt wird, da dies einen Schaden am Stent oder eine Stent-Ablösung vom Ballon verursachen kann. Achten Sie darauf, dass sich der Führungskatheter in der richtigen Position befindet und dass die Spitze unbeweglich ist.

- Das Stent-Zuführungssystem bei direkter fluoroskopischer Visualisierung vorschieben.
- Den Stent über die Läsion positionieren unter Verwendung der proximalen und distalen röntgendichten Markierungen auf dem Ballon als Bezugspunkt.
- Den Ballon bis zum anvisierten Gefäßdurchmessers ausdehnen, damit der Stent sorgsam ausgedehnt wird. Folgen Sie der Produkt-Etikettierung für den ordnungsgemäßen Inflationsdruck. Die fluoroskopische Visualisierung während der Stent-Erweiterung sollte verwendet werden, um den optimalen Stent-Durchmesser im Vergleich zum Blutgefäß richtig zu beurteilen. Die optimale Dehnung und richtige Größe erfordert, dass der Stent vollständig in Kontakt mit der Arterienwand ist.

#### Hinweise:

- Die Dehnung des Stents sollte nicht vorgenommen werden, wenn die Position des Stents nicht optimal ist. Der auf dem Etikett angegebene festgelegte Berstdruck darf nicht überschritten werden. Zu hohe und zu niedrige Stent-Dehnung kann zu mehreren Komplikationen führen.
- Die vorgesehene Dehnung des Stents laut Konformitätstabelle auf dem Etikett darf nicht überschritten werden.
- Sollte zu irgendeiner Zeit bei einem Läsionszuführung oder dem Entfernen des Zuführungssystem nach der Stent-Implantation Widerstand verspürt werden, muss das gesamte System als eine Einheit entfernt werden.
- Die drehbare, hämostatische Klappe befestigen.

Methoden zum Zurückholen des Stents (Verwendung zusätzlicher Drähte, Schlingen und / oder Pinzetten) können am Herzkranzgefäß und / oder am vaskulären Zugangsbereich ein zusätzliches Trauma verursachen. Komplikationen können in Form von Blutung, Hämatom oder Pseudoaneurysma auftreten.

#### GEWÄHRLEISTUNGSBESTIMMUNGEN

Alvimedica gewährleistet, dass Design und Herstellung dieses Instruments mit angemessener Sorgfalt durchgeführt wurde. Aufgrund biologischer Abweichungen bei Personen ist kein Produkt zu 100 % in allen Fällen wirksam. Aus diesem Grund und da Alvimedica keine Kontrolle bei den Bedingungen ausübt, unter denen das Produkt nach dem Verkauf, bei der Auswahl von Patienten und bei den Anwendungsmethoden verwendet wird, lehnt Alvimedica jegliche Art ausdrücklicher oder stillschweigender Gewährleistung für das Produkt ab, einschließlich aber nicht beschränkt auf die Verkehrsfähigkeit und/oder die Eignung für einen bestimmten Zweck. Alvimedica ist weder direkt noch indirekt verantwortlich für Verletzung, Schaden oder Verlust einer Person, die auf unsachgemäßen Gebrauch des Produkts zurückzuführen sind und Alvimedica ist weder direkt oder indirekt verantwortlich oder haftbar bei Verletzung, Schaden oder Verlust, der auf erneute Verwendung oder erneute Sterilisierung zurückzuführen ist.

#### SCHUTZ GEISTIGEN EIGENTUMS

Alle Handelsmarken, Logos, Erfindungen, Fachkenntnisse, Technologie, urheberrechtlich geschützte Informationen und sonstige Rechte an geistigem Eigentum bezüglich dieses Produkts sind Eigentum von Alvimedica. Alvimedica behält sich alle Rechte vor bezüglich Forderung, Klage und/oder um Rechtsschutz nachzusuchen bei juristischen Behörden im Falle einer Rechtsverletzung bezüglich nicht berechtigter Verwendung oder Missbrauch von geistigem Eigentum oder Umkehrentwicklung des Produkts.

#### C. BEREITSTELLUNG AND VERFAHREN ZUM ENTFERNEN

- Durch negatives Ziehen am Inflationsgerät aus dem Ballon die Luft ablassen. Ausreichend Zeit lassen, bis der Ballon vollständig entlüftet ist. Die Deflation des Ballons sollte durch das Fehlen des Kontrasts im Ballon bestätigt werden.
- Die drehbare, hämostatische Klappe vollständig öffnen.
- Den Ballon unter Beibehaltung des negativen Drucks ganz langsam vom Stent zurückziehen, um den Ballon sorgsam vom Stent abzulösen.
- Wenn die Deflation des Ballons vollständig abgeschlossen ist, das Zuführungssystem sorgsam bei begleitender Fluoroskopie unter Beibehaltung der Führungsdraht-Position aus dem Führungskatheter zurückziehen.
- Die drehbare, hämostatische Klappe befestigen.

**Hinweis:** Wenn beim Zurückziehen des Zuführungssystems ein außergewöhnlicher Widerstand verspürt wird, sollten Stent-Zuführungssystems und Führungskatheter als eine Einheit entfernt werden. Dies muss bei direkter Visualisierung mit Fluoroskopie durchgeführt werden.

- Angiographische Bilderfassung wiederholen, um den Stent-Bereich zu bewerten. Wenn der Stent nicht ausreichend expandiert ist, das ursprüngliche Zuführungssystem oder einen anderen Katheter mit entsprechendem Durchmesser sorgsam positionieren und die vorherigen Schritte wiederholen, um den Stent auf die benötigte Durchmesser zu expandieren.

## INDICATIES

Patiënten met symptomatisch ischermische hartziekte te wijten aan stenotische of restenotische laesies ( $\leq 30$  mm) in de kransslagaders (bloedvaten met referentiediameter van 2,5 mm tot 4,0 mm) en die in aanmerking komen voor PTCA (percutane transluminale coronaire angioplastiek) behandeling.

## CONTRA-INDICATIES

- Patiënten bij wie antiplateletbehandeling en/of anticoagulatiebehandeling is gecontra-indiceerd.
- Patiënten waarvan men oordeelt dat ze een laesie hebben die verhindert dat de angioplastiekballon volledig gevuld kan worden of een juist plaatsing van de stent of introductiesysteem onmogelijk maakt.
- Patiënten met overgevoeligheid of contra-indicatie voor sirolimus (rapamycine) of structureel-ervante verbindingen zotalolimus, everolimus, tacrolimus, of soortgelijke geneesmiddelen, of een analoog of derivaat
- Patiënten van wie bekend is dat zij een allergie hebben voor metaal of contrastmiddelen.

## WAARSCHUWINGEN

- Het product mag alleen worden gebruikt door ervaren artsen die voldoende zijn opgeleid in percutane coronaire interventietechnieken.
- De behandeling mag alleen worden uitgevoerd in ziekenhuizen waar de coronaire bypass operatie snel kan worden uitgevoerd in het geval van mogelijke schadelijke of levensbedreigende complicaties.
- Oordeelkundige selectie van patiënten is noodzakelijk met het oog op trombose, vasculaire complicaties en / of risico's op bloedingen.
- Lees grondig de gebruiksaanwijzing alvorens u het product gaat gebruiken.
- Gebruik het product niet indien de integriteit van de steele verpakking is aangetast of indien het instrument beschadigd lijkt of geknakt.
- Het product niet gebruiken na de houdbaarheidsdatum.
- Het product niet opnieuw gebruiken, opnieuw verwerken of opnieuw steriliseren. Dit zal de werking van het product beïnvloeden. Het product is niet bestand tegen de belasting van hergebruik. Het reinigen of opnieuw verwerken van de kathetercomponen die blootgesteld zijn aan biologische materialen kan resulteren in een schadelijk effect wanneer het instrument gebruikt wordt.
- Geschikte antiplateletbehandeling en/of anticoagulatiebehandeling moet worden voorzien voor de patiënt. Bij onjuiste medische behandeling kan stenttrombose optreden.
- Wanneer overlappende stents geïmplanterd worden, gebruik dan stents van hetzelfde materiaal om zo de kans op corrosie van metaal te voorkomen.
- Personen die allergisch zijn voor roestvrij staal kunnen last krijgen van een allergische reactie op dit implantaat.
- Indien er enige weerstand wordt ondervonden op welk moment dan ook ofwel tijdens de inbrengprocedure ofwel tijdens de verwijdering van het inbrengsysteem na het implanteren van de stent, dan moet het systeem als één geheel worden teruggetrokken.
- De CORACTO™ stent bereikt zijn nominale verwijde diameter als de ballon van het introductiesysteem wordt gevuld met een druk van 8 bar. De ballon van het introductiesysteem mag niet gevuld worden met een druk die de stent verwijdt tot meer dan de beoogde lumendiameter van de ader of met een druk die de vooraf bepaalde maximale druk overschrijft.
- Na gebruik kan dit product potentieel biologisch gevaarlijk zijn.

De producten moeten in overeenstemming met de gebruikelijke medische normen en conform de lokale wet- en regelgeving gehanteerd en vernietigd worden. Alvimedica is niet aansprakelijk voor gevaaren en/of andere problemen die het resultaat zijn van incorrect hanteren en/of vernietiging van de producten.

## VOORZORGSMAATREGELEN

- Verwijder de stent niet uit het introductiesysteem. Deze stent kan niet worden verwijderd en op een andere ballonkatheter worden geplaatst.
- Indien de leesbaarheid van het label de correcte identificatie van het product niet toestaat, is het raadzaam het apparaat niet te gebruiken.
- Niet langdurig blootstellen aan licht.
- Bewaar het product op een koele, droge en donkere plaats.
- De Rate Burst Pressure (RBP - maximale druk zonder breuk) zoals aangegeven op het label mag niet overschreden worden bij het vullen van de ballon. Dit kan leiden tot ernstige complicaties zoals dissectie, perforatie, beschadiging aan intima, trombose, myocardiale ischemie, bijkomende chirurgische ingreep, myocardiinfarct, aritmie, stentembolie, totale occlusie van de kransslagader en overlijden.
- De stent niet verwijderen wanneer deze niet correct is geplaatst in de ader.
- Onvolledige ontplooiing van de stent kan procedurele complicaties veroorzaken met letsel voor de patiënt als gevolg.
- Verwijder de stent niet uit het introductiesysteem, omdat het verwijderen de stent kan beschadigen en/of kan leiden tot stentembolisatie. Het coronaire stentintroductiesysteem wordt gebruikt als één geheel.
- Het instrument nooit vooruit bewegen of terugtrekken tegen onbekende weerstand, omdat dit beschadiging van het weefsel of schade aan het instrument kan veroorzaken. Indien er ongewone weerstand wordt gevoeld op welk moment dan ook tijdens de inbrengprocedure voorafgaand aan de plaatsing van de stent, dan moeten het stentsysteem en de geleidekatheter als één geheel worden teruggetrokken.
- Zorg ervoor dat de ballon volledig is leeggelopen vóór het terugtrekken van de ballonkatheter uit het te behandelen gebied. De gehele procedure moet worden uitgevoerd onder hoge-kwaliteitsfluoroscopie. Als de stentlocatie niet kan worden vastgesteld, mag de stent niet worden ontplooid.
- Tijdens de behandeling moet een gepaste anticoagulatiebehandeling en vasodilatatorbehandeling worden voorzien voor de patiënt. Anticoagulatiebehandeling moet worden gegeven volgens de huidige medische richtlijnen en gedurende een tijdsperiode die wordt bepaald door de arts na de procedure.
- Plaatsing van de stent kan leiden tot gecompromiteerde doorgankelijkheid van een zijtak.
- Bij de behandeling van meervoudige laesies moet het distale laesie eerst worden gestent, gevolgd door stenting van de proximale laesie. Deze volgorde reduceert de noodzaak om de proximale stent te kruisen tijdens implantatie van de distale stent, waardoor de kans dat de proximale stent verschuift, afneemt.
- Gebruik nooit lucht of een ander gas om de ballon te vullen.
- Gebruik nooit de contrastmiddelen Ethiodiol of Lipiodol.
- Stel het introductiesysteem niet bloot aan organische oplosmiddelen (bijvoorbeeld alcohol, etc.).
- Om tracering te vergemakkelijken is het aangeraden om de zelfklevende labels te verwijderen alvorens de verpakking weg te doen.
- Om verplaatsing van de stent te vermijden moet u zeer voorzichtig zijn wanneer u de een intravasculaire ultrasound (IVUS), voerdraad

of ballonkatheter laat passeren door een stent die zojuist is ontplooid.

- Na gebruik kan dit product potentieel biologisch gevaarlijk zijn. De producten moeten in overeenstemming met de gebruikelijke medische normen en conform de lokale wet- en regelgeving gehanteerd en vernietigd worden. Hantering en vernietiging van de producten is niet de verantwoordelijkheid van Alvimedica.

## MRI-VEILIGHEID

Niet-klinische testen hebben aangetoond dat de stent voorwaardelijk met MRI gebruikt kan worden. Patiënten kunnen veilig worden gescand onder de volgende omstandigheden:

- Statisch magnetisch veld van 1,5 Tesla (1.5T) of 3,0 Tesla (3.0T).
- Veld met maximale ruimtelijke gradiënt kleiner dan of gelijk aan 10T/m
- Normale bedrijfsmodus: Maximale over het hele lichaam specific absorption rate (SAR) van
  - 2.0 W/kg gedurende 15 minuten scannen in de normale bedrijfsmodus bij 1.5 T.
  - 2.0 W/kg gedurende 15 minuten scannen in de normale bedrijfsmodus bij 3.0 T.

## 3.0 T RF-opwarming

In niet-klinische testen met het lichaamsspoel-excitatie, produceerde de stent een maximale differentieële temperatuurstijging van 1.3°C bij blootstelling aan een maximum specific absorption rate (SAR) van 3.4 W / kg gedurende 15 minuten scannen in een 3.0T MR-systeem (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A software, München, Duitsland). Verschalen van de SAR en de waargenomen opwarming toont dat een SAR van 2.0 W/kg zou resulteren in een verwachte plaatselijke temperatuurstijging van minder dan 1.0 °C .

## 1.5 T RF-opwarming

In niet-klinische testen met het lichaamsspoel-excitatie, produceerde de stent een maximale differentieële temperatuurstijging van 1.1°C bij blootstelling aan een maximum specific absorption rate (SAR) van 1.4 W/kg gedurende 15 minuten scannen in een 1.5T MR-systeem (Siemens Trio, SYNGO MR A30 B17 software, München, Duitsland). Verschalen van de SAR en de waargenomen opwarming toont dat een SAR van 2.0 W/kg zou resulteren in een verwachte plaatselijke temperatuurstijging van minder dan 1.0 °C .

**Waarschuwing:** Het optreden van opwarming bij RF neemt niet toe of af naarmate de sterkte van het statische veld toe- of afneemt. Apparaten die geen aantoonbare opwarming vertonen bij een bepaalde veldsterkte, kunnen hoge waarden voor gelokaliseerde opwarming vertonen bij een andere veldsterkte.

## MRI-artefacten

De kwaliteit van het MRI-beeld is wellicht minder goed als het in beeld te brengen gebied precies samenvalt met de plaats van het apparaat of er betrekkelijk dichtbij ligt, en het kan daarom nodig zijn om de MRI-beeldvormingsparameters te optimaliseren. De vorm van het te verwachten artefact volgde bij benadering de omtrek van het apparaat en strekte zich tot maximaal 0,8 cm radiaal uit vanuit het implantaat. Wanneer een beeld wordt gevormd van het instrument volgens de standaard voorgeschreven sequenties, dan is het stentlumen niet zichtbaar.

## INFORMATIE OVER HET GENEESMIDDEL

### Werkingsmechanisme

Rapamycine kan fungeren als een cytostatische stof, het blokkeert

celproliferatie aan het begin van de celcyclus (G1-fase) en brengt de cellen terug naar hun rusttoestand. Rapamycine bindt aan cyclofiiline FKBP12 en dit complex bindt en remt de functie van mTOR (mammalian target of rapamycin), een serine/threoninekinase die een belangrijke rol speelt in de regulatie van celfuncties (groei, proliferatie en overleving). mTOR fungeert als centrale controller die het begin van de translatie reguleert via de eukaryotische initiatiefactor 4E en ribosomaal p70 S6 kinase pathway (reactiepad).

#### Stofwisseling

Rapamycine wordt extensief gemetaboliseerd door het CYP3A4 systeem in de lever en is ook een substraat in de p-glycoproteïne-pomp van de darmwand. De klaring van rapamycine wordt beïnvloed door beide pathways en geeft grote variabiliteit tussen patiënten. Het merendeel van de zeven metabolieten worden gevormd via O-demethylering en hydroxylering. De metabolieten maken minder dan 10% uit van de immunosuppressieve activiteit van rapamycine. Deze metabolieten worden uitgescheiden in de gal en de ontlasting. De halfwaardetijd van rapamycine varieert tussen 57-62 uur, zodat eenmalige dagse dosering mogelijk is. Farmacologische studies hebben aangetoond dat plasma niveaus boven 15 ng/ml gemakkelijk haalbaar zijn en goed verdragen worden door patiënten die behandeld worden met rapamycine. Aangezien rapamycine zeer vetoplosbaar is, komt vrijwel geen geneesmiddel vrij in de bloedstroom gedurende het inbrengen van de stent op de plaats van de laesie, en na de stentimplantatie begunstigt de diffusiegradiënt de afgifte aan het weefsel, waarbij wederom de hoeveelheden van vrijgekomen rapamycine beperkt zijn.

#### Geneesmiddelinteracties na de orale toediening van rapamycine

Studies over de geneesmiddeleninteracties zijn niet uitgevoerd met de CORACTO™ Rapamycine-afgevend coronaire stentintrodunctiesysteem. Rapamycine wordt extensief gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) in de darmwand en de lever en ondergaat efflux van enterocytten van de dunne darm door P-glycoproteïne (P-gp). Daarom kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van systemisch geabsorbeerd rapamycine worden beïnvloed door stoffen die deze eiwitten beïnvloeden. Remmers van CYP3A4 en P-gp kunnen rapamycine-niveaus verhogen, terwijl inductoren van CYP3A4 en P-gp rapamycine-niveaus kunnen verlagen. De farmacokinetische interactie tussen oraal toegediende rapamycine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt hieronder besproken. Studies over geneesmiddelinteracties zijn niet uitgevoerd met andere dan de hieronder beschreven geneesmiddelen.

##### • Ketoconazol

Toediening van meervoudige doses ketoconazol beïnvloedde de snelheid en mate van absorptie en bloedstelling aan rapamycine, na toediening van rapamycine orale formulering, gereflecteerd in een verhoging

Van de C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, en AUC van rapamycine respectievelijk 4,3-voudig, 38% en 10,9-voudig. De terminale halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>) van rapamycine werd niet veranderd. Toediening van enkelvoudige dosis rapamycine had geen effect op de steady-state 12-uurs plasma ketoconazolspiegels. Aanbevolen wordt om rapamycine drank en orale tabletten niet toe te dienen samen met ketoconazol.

##### • Rifampin

Voorbehandeling van 14 gezonde vrijwilligers met meerdere doses van rifampin, 600 mg dagelijks gedurende 14 dagen, gevolgd door een enkele dosis rapamycine van 20 mg, resulteerde in een 5,5-voudig toegenomen klaring van rapamycine orale dosis (bereik = 2,8 tot

10), wat een gemiddelde daling van AUC en C<sub>max</sub> betekent van respectievelijk ongeveer 82% en 71%. Bij patiënten bij wie rifampin is geïndiceerd, moeten alternatieve therapeutische middelen met een lager enzyme-inductie-potentieel worden overwogen.

##### • Diltiazem

De gelijktijdige orale toediening van 10 mg rapamycine drank en 120 mg diltiazem bij 18 gezonde vrijwilligers beïnvloedde de biobeschikbaarheid van rapamycine aanzienlijk. De C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, en AUC van rapamycine nam respectievelijk 1,4-voudig, 1,3-voudig en 1,6-voudig toe. Rapamycine had geen invloed op de farmacokinetiek noch van diltiazem noch van zijn metabolieten desacetyldiltiazem en desmethyldiltiazem.

##### • Ciclosporine

Enkelvoudige dosis farmacokinetische interacties tussen ciclosporine en rapamycine werden onderzocht op twee rapamycine orale formuleringen in studies met behulp van 24 gezonde vrijwilligers. In vergelijking met de resultaten wanneer alleen orale rapamycine werd toegediend, werd na de orale toediening van 10 mg rapamycine 4 uur na een enkele dosis van 300 mg ciclosporine zachte gelatinecapsules een toename vastgesteld van de gemiddelde rapamycine AUC met 33% tot 80% en een verhoogde gemiddelde rapamycine C<sub>max</sub> met 33% tot 58%, afhankelijk van de sirolimus formulering. De halfwaardetijd van rapamycine werd niet significant beïnvloed. De gemiddelde AUC en gemiddelde C<sub>max</sub> van ciclosporine werden niet significant beïnvloed.

##### • Geneesmiddelen die samen kunnen worden toegediend zonder dosisaanpassing

Klinisch significante farmacokinetische geneesmiddeleninteracties werden niet vastgesteld in studies van de hieronder vermelde geneesmiddelen in combinatie met oraal toegediend rapamycine. Rapamycine en deze geneesmiddelen kunnen samen worden toegediend zonder dosisaanpassing.

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

##### • Andere geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen die rapamycine-concentraties in het bloed kunnen verhogen, zijn:

- Calciumantagonisten: nifedipine, verapamil
- Antimycotica: clotrimazol, fluconazol, itraconazol
- Macrolide antibiotica: clarithromycine, erythromycine, troleandomycine
- Gastrointestinale prokinetische middelen: cisapride, metoclopramide
- Andere geneesmiddelen: bromocriptine, cimetidine, danazol, HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir)

Geneesmiddelen die rapamycine-concentraties kunnen verlagen, zijn:

- Anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- Antibiotica: rifabutine, rifampine

Deze lijsten zijn niet limitatief.

Zorg moet worden gedragen wanneer geneesmiddelen of andere stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 gelijktijdig worden toegediend met de implantatie van CORACTO™ Stents.

##### • Pompelmoessap/grapefruitsap:

Grapefruitsap vermindert het CYP3A4-gemedieerde metabolisme van rapamycine.

##### • Kruidenpreparaten:

St. Janskruid (Hypericum perforatum) induceert CYP3A4 en P-glycoproteïne. Aangezien rapamycine een substraat is voor zowel cytochroom CYP3A4 en P-glycoproteïne, is er de mogelijkheid dat het gebruik van sint-janskruid bij patiënten die CORACTO™ Stents toegediend krijgen kan leiden tot verminderde rapamycine-concentratie.

##### • Inenting

Immunosuppressiva kunnen de respons op vaccinatie beïnvloeden. Vaccinaties kan daarom minder effectief zijn enige tijd na toediening van een CORACTO™ Stent. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden; levende vaccins kunnen onder andere, maar niet uitsluitend, de volgende zijn: die voor mazelen, bof, rode hond, orale polio, BCG, gele koorts, varicella/waterpokken en Ty21a tyfus.

##### • Geneesmiddelinteracties in laboratoriumtest

Er zijn geen studies gedaan over de interacties van rapamycine in gebruikelijke klinische laboratoriumtesten.

##### • Mutagenese, carcinogeniciteit en vruchtbaarheidstoxiciteit

De genotoxiciteit, carcinogeniciteit en vruchtbaarheidstoxiciteit van CORACTO™ Stents werden niet geëvalueerd. Echter, de genotoxiciteit, carcinogeniciteit en vruchtbaarheidstoxiciteit van rapamycine zijn onderzocht in bacteriële- en zoogdiercellen in vitro en in proefdieren in vivo.

Rapamycine was niet genotoxisch in de in vitro bacteriële reverse-mutatietest, de ovariumcelchromosomale aberratie-test bij Chinese hamsters, de lymfoomcel forward-mutatietest bij muizen of de in vivo micronucleus-test bij muizen.

Mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan rapamycine (na orale toediening):

- Abnormale leverfunctietests
- Bloedarmoede
- Artralgie
- Diarree
- Hypercholesterolemie
- Overgevoeligheidsreacties, zoals reacties van anafylactische/anafylactoïde aard
- Hypertriglyceridemie
- Hypokaliëmie
- Infecties
- Interstitiële longaandoening
- Leukopenie
- Lymfom en andere maligniteiten.
- Trombocytopenie

##### MOGELIJKE BIJWERKINGEN

- Aanvallende interventie (Percutane, Chirurgische Interventie) (urgente CABG-interventie)
- Allergische of geneesmiddelreactie op antiplateletmiddelen en/of anticoagulatiemiddelen, contrastmiddel / stentmateriaal
- Aritmie
- Harttamponade
- Schade aan gezonde intima
- Overlijden
- Dissectie

- Embolie (lucht)
- Bloeding
- Bloeduitstorting
- Infectie
- Myocardinfarct
- Myocardiale ischemie
- Perforatie
- Pseudoaneurysma
- Restenose (waarbij opnieuw ingrijpen vereist is en/of waarbij opnieuw ingrijpen niet vereist is)
- Stentembolisme
- Stenttrombose (waaronder laat en zeer laat)
- Cerebrovasculair accident
- Trombose
- Totale occlusie van de kransslagader
- Spasmen in de bloedvaten

#### GEBRUIKSAANWIJZING

Benodigde materialen (Opmerking: Deze materialen zijn niet inbegrepen in de verpakking van het product)

Materiaal:
Geschikte geleidekatheter
10-20 cc spuiten
Steriele gehepariniseerde zoutoplossing
0.014" voerdraad
Inbrenghuls
Roterende hemostatische klep
Contrast 1:1 verdund met normale zoutoplossing
Vulhulpmiddel (opblaasinstrument)
Driewegkraantje
Gepaste anticoagulatie- en antiplateletmedicatie

#### A. VOORBEREIDING

1. Controleer of de verpakking van het product beschadigd is, om de steriliteit te garanderen.

##### Merk op:

- Het instrument niet gebruiken indien de integriteit van de steriele binnenste verpakking aangetast is, de verpakking beschadigd is, of de 'labeling' van het instrument onvolledig is.
- Vóór het begin van de procedure moet het vulhulpmiddel voorbereid worden conform de instructies in de gebruiksaanwijzing.

2. Verwijder voorzichtig het plaatsingsstelsel uit de beschermende buis.

3. Zorg ervoor dat de diameter en de lengte van de stent gepast zijn voor de te behandelen ader.

**Merk op:** Het kiezen van de gepaste stentgrootte is belangrijk voor een succesvolle stenting. In het algemeen moet de maat van de stent in overeenstemming zijn met diameter van de referentie-ader en de lengte van de laesie. Lichte overdimensionering van de stent is te verkiezen boven onderdimensionering.

4. Verwijder voorzichtig het product uit de verpakking en inspecteer zorgvuldig op knikken, buigingen en elke vorm van schade. Om het product steriel te houden, moet contact met vreemde oppervlakken vermeden worden voorafgaand aan het inbrengen van het product bij de patiënt.

5. Hou het stentintrodectiesysteem verticaal met de punt omlaag. Bekijk het product en controleer of de stent gecentreerd is tussen de radio-opake gouden markers.

##### Merk op:

- Schade aan het introdectiesysteem kan de gewenste prestaties verminderen.
- Niet gebruiken als er gebreken worden geconstateerd.
- Raak de stent niet aan om te voorkomen dat de stent beschadigd raakt of verschuift.

6. Bereid het vulhulpmiddel voor met verdund contrastmiddel.
7. Vul de 20 cc spuit met zoutoplossing Spoel de lumen voor de voerdraad zorgvuldig en routinematig.
8. Bevestig het vulhulpmiddel op een kraan en bevestig vervolgens de kraan aan de inflatie-poort/vulpoort. Zorg ervoor dat onderdelen op de juiste wijze zijn aangesloten. Bereid het vulhulpmiddel voor volgens de aanwijzingen van de fabrikant.
9. Open na het plaatsen van de stent in de juiste positie op de beoogde laesie, de kraan voor het introdectiesysteem en trek negatief totdat het inflatielumen van het introdectiesysteem ontluicht is en laat vervolgens naar de neutrale stand teruggaan.

##### Merk op:

- Gebruik nooit lucht of een ander gas om de ballon te vullen.
- Geen negatieve druk uitoefenen op het stentintrodectiesysteem vóór het positioneren van de stent in de beoogde laesie.

10. Deze procedure (stap 9) kan 2 tot 3 maal herhaald worden om het stentintrodectiesysteem volledig te ontluichten.

##### Merk op:

- Deze procedure kan worden uitgevoerd met een spuit in plaats van het vulhulpmiddel.
- Geen negatieve druk uitoefenen op het systeem met het vulhulpmiddel terwijl het introdectiesysteem wordt ingebracht in de ader. Dit kan leiden tot het verschuiven van de stent.

11. Zorg voor een stabiele katheterinvoerhuls/geleidekatheter.

#### B. PLAATINGS- EN IMPLEMENTATIEPROCEDURE

1. Bereid de plaats van adertoeegang voor volgens de standaard PTCA-praktijk.

2. Het wordt sterk aangeraden om vooraf de laesie te verwijderen met een PTCA-katheter.

3. Verplaats het stentintrodectiesysteem voorwaarts over de voerdraad (max. diam. 0.014") door de hemostatische klep. De hemostatische klep moet volledig open zijn als het product wordt ingebracht.

**Merk op:** Als u enige weerstand ondervindt, mag u geen doorgang forceren, omdat dit kan leiden tot beschadiging van de stent of het verschuiven van de ballon. Controleer of de geleidekatheter in de juiste positie staat en dat de punt stilstaat.

4. Verplaats het stentintrodectiesysteem voorwaarts onder directe fluoroscopische visualisatie.
5. Positioneer de stent ten opzicht van de laesie met de proximale en distale radio-opake markers van de ballon als referentiepunt.
6. Om de stent te verwijderen: de ballon langzaam vullen tot de beoogde diameter van de ader. Volg de labels van het product voor de juiste inflatiedruk. Tijdens het verwijderen van de stent moet fluoroscopische visualisatie worden gebruikt om de optimale stentdiameter in verhouding met de ader te kunnen inschatten. Voor de optimale verwijding en dimensionering moet de stent volledig in contact zijn met de slagaderwand.

##### Merk op:

- Verwijding van de stent mag niet worden uitgevoerd als de stent

niet optimaal gepositioneerd is. De Rate Burst Pressure (RBP - maximale druk zonder breuk) zoals aangegeven op het label mag niet overschreden worden. De stent te veel of te weinig verwijderen kan leiden tot verschillende complicaties.

- Laat de stent niet verder verwijderen dan aangegeven op het te volgen schema op het label.
  - Indien er enige weerstand wordt ondervonden op welk moment dan ook ofwel tijdens de inbrengprocedure ofwel tijdens de verwijdering van het inbrengstelsel na het implanteren van de stent, dan moet het systeem als één geheel worden teruggetrokken.
7. Draai de roterende hemostatische klep vast.

#### C. ONTPLOOIEN EN TERUGTREKKEN

1. Laat de ballon leeglopen door negatief trekken aan het vulhulpmiddel. Voorzie voldoende tijd om de ballon volledige leeg te laten lopen. Het leeglopen van de ballon kan worden bevestigd door de afwezigheid van contrast binnenin de ballon.

2. Draai de roterende hemostatische klep volledig open.

3. Heel langzaam de ballon terugtrekken van de stent terwijl een negatieve druk wordt gehandhaafd om voorzichtig de ballon los te maken van de stent.

4. Zodra de ballon volledig is leeggelopen voorzichtig het plaatsingsstelsel terugtrekken uit de geleidekatheter onder fluoroscopie terwijl de voerdraad in positie blijft.

5. Draai de roterende hemostatische klep vast.

**Merk op:** Indien er ongewone weerstand wordt gevoeld bij het terugtrekken, dan moeten het stentintrodectiesysteem en de geleidekatheter als één geheel worden teruggetrokken. Dit moet gebeuren met behulp van directe visualisatie met fluoroscopie.

6. Herhaal de angiografische beeldvorming om het gestente gebied te beoordelen. Indien de stent onvoldoende is verwijderd, positioneer het oorspronkelijke introdectiesysteem of een andere katheter met de juiste diameter en herhaal de vorige stappen om de stent tot de gewenste diameter te verwijderen.

De stent terughalen (met gebruik van extra draden, strikken en/of een tang) kan resulteren in bijkomend trauma aan de coronaire bloedvaten en/of veneuze toegangsweg. Complicaties kunnen bestaan uit bloeden, hematoom of pseudoaneurysma.

#### AANSPRAKELIJKHEID EN GARANTIE

De fabrikant garandeert dat dit hulpmiddel met de grootste zorg ontworpen en vervaardigd is. Omwille van biologische variaties tussen individuen is geen enkel product 100% effectief in alle gevallen. Daarom, en omdat Alvimedica geen controle heeft over de omstandigheden waaronder het product gebruikt wordt na de verkoop, de selectie van patiënten en de methodes die gebruikt worden om het hulpmiddel toe te passen, kan Alvimedica met betrekking tot het product expliciet noch impliciet verantwoordelijk worden geacht voor onder andere, maar niet uitsluitend, de verkoopbaarheid of geschiktheid voor een bepaald doel. Alvimedica is niet direct noch indirect verantwoordelijk voor letsel of schade aan, of verlies van een persoon als gevolg van het verkeerd gebruik van het product, noch is Alvimedica verantwoordelijk of aansprakelijk, direct of indirect, voor enig letsel, schade of verlies dat kan resulteren uit herbruik of hersterilisatie.

#### BESCHERMING VAN INTELLECTUEEL EIGENDOM

Alle handelsmerken, logo's, uitvindingen, knowhow, technologie, vertrouwelijk informatie en andere intellectuele eigendomsrechten van

## ESPAÑOL

dit product behoren uitsluitend toe aan Alvimedica. Alvimedica behoudt alle rechten om in geval van inbreuk met betrekking tot ongeoorloofd gebruik of misbruik van intellectuele eigendom of reverse engineering met betrekking tot het product, te vorderen, vervolgen, gelijk te krijgen voor gerechtelijke autoriteiten.

### STENT CORONARIO DE ELUCIÓN DE RAPAMICINA CON SISTEMA DE ENTREGA CORACTO™

Lea atentamente todas las instrucciones antes de usar. Observe todas las advertencias y precauciones que se indican en estas instrucciones. El incumplimiento de las mismas puede provocar complicaciones.

#### DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

##### 1. El Stent coronario de elución de Rapamicina con sistema de entrega Coracto™ incluye:

El sistema de stent coronario CORACTO™ es un producto esterilizado con óxido de etileno (EtO) de un único uso compuesto por un stent intracoronario expandible con balón premontado en sistema liberador de balón de rápido intercambio (MonoRail) para angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). El stent es fabricado en acero inoxidable quirúrgico grado 316LVM. Los stents están disponibles en múltiples longitudes, entre las que se incluyen 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm y se pueden expandir a distintos diámetros, incluyendo 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm y 4,0 mm. El diámetro máximo del cable guía apropiado para usar con el sistema es de 0,014". El recubrimiento del stent está compuesto del ingrediente activo rapamicina y el ingrediente inactivo PLGA, un copolímero de ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico) en una proporción de 50:50. La concentración del fármaco es de 1,7 µg de rapamicina/mm<sup>2</sup> de superficie total de stent.

Diámetro interno del stent (mm)	Longitud del stent (mm)	ID de compatibilidad mínima del catéter guía	Presión Nominal (atm)	Presión nominal de estallido (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Descripción del componente del fármaco

Rapamicina es una lactona macrocíclica, producto de la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Su fórmula molecular es C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>13</sub> y su peso molecular es de 914,2g/mol. El nombre químico de la rapamicina es (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### CÓMO SE SUMINISTRA EL PRODUCTO

El Stent coronario de elución de Rapamicina con sistema de entrega Coracto™ se suministra con instrucciones simples de modo de empleo incluidas en cada caja de presentación.

**Estéril:** Este dispositivo es esterilizado con óxido de etileno. La bolsa exterior de lámina metalizada tiene como único fin el brindar protección contra la luz y la humedad (se incluye un pequeño paquete de papel que contiene agente secante de gel de sílice para la absorción de la humedad residual). El contenido del empaque estéril que se coloca dentro de la bolsa de lámina también es estéril. El sobre de gel de sílice debe ser desechado junto con el empaque.

**De uso único:** Este dispositivo debe usarse sólo una vez. No volver a esterilizar. No usar si el empaque está abierto o deteriorado.

**Almacenamiento:** Almacenar en un lugar seco, oscuro y fresco. Proteger contra la luz. No extraer el producto del cartón sino hasta que sea necesario usar el producto. Almacenar a 25 °C; se permite

trasladar a 10-30°C.

#### INDICACIONES

Los pacientes que presenten cardiopatía isquémica sintomática asociada con lesiones estenótica oestenótica (≤30 mm) en las arterias coronarias (con un diámetro de vasos de referencia de 2,5 mm a 4,0 mm) y que sean candidatos para recibir procedimientos de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

#### CONTRAINDICACIONES

- Pacientes para quienes se ha contraindicado la terapia de antiagregante plaquetario y/o anticoagulante.
- Pacientes a quienes se ha considerado que tienen una lesión que impide la inflación de un balón para angioplastia o la colocación apropiada del este o del sistema de entrega.
- Pacientes con hipersensibilidad o contraindicación de sirolimus (rapamicina) o componentes relacionados estructuralmente, tales como zotarolimus, everolimus, tacrolimus o fármacos similares, o cualquier otro análogo o derivado.
- Pacientes con alergias conocidas a metales o medios de contraste.

#### ADVERTENCIAS

- El producto debe ser utilizado únicamente por médicos experimentados que hayan sido adecuadamente capacitados en las técnicas de intervención coronaria percutánea.
- El procedimiento debe ser realizado en hospitales donde se puede realizar de forma inmediata la cirugía de emergencia de bypass vascular en el caso de producirse complicaciones potencialmente perjudiciales o mortales.
- Es necesario realizar una selección prudente de los pacientes en casos de riesgos de episodios de trombosis, complicaciones y/o sangrado.
- Antes de usar el producto, lea íntegramente todas las instrucciones de uso antes del procedimiento.
- No utilice el producto cuando la integridad del empaque estéril se haya visto comprometida o si el dispositivo presenta signos de deterioro o pliegues.
- No use el producto después de la fecha de vencimiento.
- No vuelva a utilizar, procesar o esterilizar el producto. Esto afectará el desempeño del producto. Es posible que el producto no soporte la carga de la reutilización. La limpieza o el reprocesamiento de los componentes del catéter expuestos a materiales biológicos puede provocar efectos adversos cuando se los utiliza.
- Se debe aplicar la terapia anticoagulante y/o de antiagregante plaquetario apropiada para los pacientes. Si se aplica una terapia médica inapropiada se puede producir trombosis de stent.
- Cuando implante stents superpuestos, use stents del mismo material, para evitar la posibilidad de corrosión del metal.
- Las personas alérgicas al acero inoxidable pueden sufrir una reacción alérgica a este implante.
- Si se siente cualquier resistencia en cualquier momento durante el acceso a la lesión o durante la extracción del sistema de entrega post implantación del stent, se debe extraer el sistema completo como una pieza individual.
- El Stent CORACTO™ alcanza su diámetro dilatado nominal cuando el balón del sistema de entrega es inflado a una presión de 8 bar. El balón del sistema de entrega no debe ser inflado a presiones altas que dilatan el stent por encima del diámetro previsto del lumen del vaso o a temperaturas que excedan la presión máxima predeterminada.

- Después de su uso, este producto puede presentar un riesgo biológico potencial. El manejo y el desecho de los productos deben realizarse de conformidad con la práctica médica aceptada y con las leyes y las reglamentaciones locales vigentes. Alvimedica no asume responsabilidad por los riesgos y/u otros problemas que se puedan producir por el manejo y/o el desecho incorrectos de los productos.

#### PRECAUCIONES

- No extraiga el stent del sistema de entrega. Este stent no puede ser extraído y colocado en otro catéter de balón para su despliegue.
- En caso de que la legibilidad de la etiqueta se vea comprometida de alguna forma que afecte la identificación apropiada del producto, se recomienda no utilizar el dispositivo.
- No exponer a la luz por un período de tiempo excesivo.
- Mantener el producto en un lugar fresco, seco y oscuro.
- Al inflar el balón, no exceda la Presión nominal de estallido (RBP) indicada en la etiqueta del producto. Esto puede producir complicaciones graves tales como la disección, la perforación, daño en la íntima, trombosis, isquemia del miocardio, intervenciones quirúrgicas adicionales, infarto del miocardio, arritmia, embolia de stent, oclusión total de la arteria coronaria y la muerte.
- No expanda el stent si no está posicionado de forma apropiada en el vaso.
- La expansión incompleta del stent puede causar complicaciones en el procedimiento que pueden provocar lesiones al paciente.
- No extraiga el stent de su sistema de entrega porque tal extracción puede dañar el stent y/o producir embolización de stent. El sistema de entrega del stent coronario se utiliza como una pieza individual.
- Nunca adelante o retraiga el dispositivo contra una resistencia desconocida porque esto puede causar trauma de tejidos o daños en el dispositivo. En el caso de encontrarse una resistencia inusual, en cualquier momento durante el acceso a la lesión, antes de la implementación del stent, el sistema del stent y el catéter guía deben ser extraídos como una pieza individual.
- Asegúrese de que el balón esté totalmente desinflado antes de retirar el catéter de balón del área en tratamiento. El procedimiento completo debe ser realizado bajo fluoroscopia de alta calidad. Si no puede verificar la localización del stent, no expanda el stent.
- Durante el procedimiento se debe proveer terapia anticoagulante y vasodilatadora coronaria al paciente según sea necesario. La terapia anticoagulante debe ser aplicada de acuerdo con las pautas médicas actuales y se debe continuar por un período de tiempo a ser determinado por el médico después del procedimiento.
- La colocación del stent tiene el potencial de comprometer la permeabilidad de la rama lateral.
- En el tratamiento de lesiones múltiples, se debe comenzar por implantar el stent en la lesión distal, y luego se debe seguir con la implantación del stent en la lesión proximal. Esta técnica alivia la necesidad de cruzar el stent proximal en la colocación del stent distal y reduce los cambios por desalojamiento.
- No utilice aire o medios gaseosos para inflar el balón.
- No use los materiales de contraste Ethiodol o Lipiodol.
- No exponga el sistema de entrega a disolventes orgánicos (es decir, alcohol, etc.).
- Se recomienda extraer la etiqueta desprendible con fines de trazabilidad antes del desecho del empaque.
- Durante el cruzamiento de un stent recientemente desplegado con un catéter de ultrasonido intravascular (IVUS), de cable guía coronario, o de balón, se debe actuar con precaución para evitar la interrupción de la colocación, la posición y/o geometría del stent.
- Después de su uso, este producto puede presentar un riesgo biológico potencial. El manejo y el desecho de los productos deben realizarse de conformidad con las prácticas médicas aceptadas y

con las leyes y las reglamentaciones locales vigentes. El manejo y el desecho de los productos no son responsabilidad de Alvimedica.

#### SEGURIDAD EN IRM

Ensayos fuera del entorno clínico han demostrado que el stent puede ser clasificado como Condicional según RM. Los pacientes pueden ser escaneados de forma segura en las siguientes condiciones:

- Campo magnético estático de 1,5-Tesla (1,5T) o 3,0-Tesla (3,0T).
- Campo gradiente espacial máximo menor o igual a 10T/m.
- Modo operativo normal: Tasa de absorción específica (SAR) máxima de cuerpo completo de:
  - 2,0 W/kg durante 15 minutos de escaneo a modo operativo normal a 1,5T.
  - 2,0 W/kg durante 15 minutos de escaneo a modo operativo normal a 3,0T.

#### Calentamiento de RF a 3,0T

En ensayos fuera del entorno clínico con excitación helicoidal, el stent produjo un incremento de temperatura diferencial máxima de 1,3 °C al ser expuesto a una tasa de absorción específica máxima (SAR) de 3,4 W/kg durante 15 minutos de escaneo en un sistema 3,0T MR (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A software, Munich, Alemania). La ampliación de la tasa SAR y el calentamiento observado indican que una tasa SAR de 2,0 W/kg debería producir un incremento de temperatura localizada de menos de 1,0 °C.

#### Calentamiento de RF a 1,5T

En ensayos fuera del entorno clínico con excitación helicoidal, el stent produjo un incremento de temperatura diferencial de 1,1 °C al ser expuesto a una tasa de absorción específica máxima (SAR) de 1,4 W/kg durante 15 minutos de escaneo en un sistema 1,5T MR (Siemens Espree, SYNGO MR B17 software, Munich, Alemania). La ampliación de la tasa SAR y el calentamiento observado indican que una tasa SAR de 2,0 W/kg debería producir un incremento de temperatura localizada de menos de 2,0 °C.

**Precaución:** El comportamiento del calentamiento de RF no se amplía con la intensidad del campo estático. Los dispositivos que no exhiben un calentamiento detectable a una intensidad de campo pueden exhibir valores más altos de calentamiento localizado en otra intensidad de campo.

#### Instrumento de RM

La calidad de la imagen por RM puede verse comprometida si el área de interés coincide con la posición del dispositivo o es un área relativamente cercana a la misma, y es posible que sea necesario optimizar los parámetros de imagen por RM. La forma del instrumento sigue el contorno aproximado del dispositivo y se extiende radialmente hasta 0,8 cm desde el implante. Cuando el dispositivo es sometido a la exploración por imágenes con las secuencias prescritas en la norma, no se puede visualizar el lumen del stent.

#### INFORMACIÓN DEL FÁRMACO

##### Mecanismo de acción

La rapamicina puede actuar como un agente citostático, bloqueando la proliferación celular en una etapa temprana del ciclo de la célula (fase G1) y volviendo las células a su estado de reposo. La rapamicina primero une un ciclofilina FKBP12, y este complejo une e inhibe la función de la proteína mTOR (molécula diana de la rapamicina en mamíferos), una serina/treonina quinasa que posee características tales como crecimiento, proliferación y supervivencia celular. La proteína mTOR actúa como un controlador central que regula el inicio

de la traducción a través del factor de iniciación eucariota 4E, y de la vía de la quinasa ribosomal p70 S6.

##### Metabolismo

La rapamicina es ampliamente metabolizada por el sistema hepático CYP3A4 y también es un sustrato en la bomba de p-glicoproteína de la pared intestinal. La depuración de la rapamicina es afectada por ambas vías y presenta una amplia variabilidad entre pacientes. La mayoría de los siete metabolitos están formados por medio de O-demetilización o hidroxilación. Los metabolitos ascienden a menos del 10% de la actividad inmunosupresora de la rapamicina. Los metabolitos son excretados por la bilis y las heces. La vida media de la rapamicina oscila entre 57 y 62 horas, haciendo que sea factible la dosis diaria una vez por día. Los estudios farmacológicos han revelado que los niveles de plasma superiores a 15 ng/mL pueden lograrse fácilmente y que fueron bien tolerados en pacientes tratados con rapamicina. Sin embargo, dado que la rapamicina es muy soluble en lípidos, casi no se libera ninguna cantidad del fármaco en el torrente sanguíneo durante la colocación del stent en el sitio de la lesión y después de la implantación del stent, el gradiente de difusión favorece la elución en el tejido, limitando nuevamente las cantidades de rapamicina libre circulante.

##### Interacciones farmacológicas luego de la administración oral de rapamicina

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con el Stent coronario de elución de Rapamicina con sistema de entrega CORACTO™. La rapamicina es ampliamente metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en la pared de los intestinos y del hígado, y experimenta la efusión de los enterocitos del intestino delgado por la p-glicoproteína (P-gp). Por lo tanto, la absorción y la subsiguiente eliminación de la rapamicina absorbida de forma sistémica pueden ser influenciadas por fármacos que afectan estas proteínas. Los inhibidores de CYP3A4 y de P-gp pueden incrementar los niveles de rapamicina, mientras que los inductores de CYP3A4 y de P-gp pueden disminuir los niveles de rapamicina. A continuación se analiza la interacción farmacocinética entre la rapamicina administrada oralmente y los fármacos administrados de forma concomitante. No se han realizado estudios de la interacción farmacológica con otros fármacos distintos a los descritos a continuación.

##### • Ketoconazol

La administración de dosis múltiples de ketoconazol afectó significativamente la velocidad y la extensión de la absorción y la exposición a la Rapamicina después de la administración de una formulación oral de rapamicina, como se refleja en los incrementos de rapamicina

$C_{max}$ ,  $t_{max}$ , y ABC de 4,3 veces, 38%, y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, la vida media ( $t_{1/2}$ ) terminal de la rapamicina no cambió. La dosis única de rapamicina no afectó las concentraciones de ketoconazol en plasma en estado estacionario a 12 horas. Se recomienda que la solución oral de rapamicina y las tabletas orales no sean administradas con ketoconazol.

##### • Rifampicina

El pretratamiento de 14 voluntarios saludables con múltiples dosis de rifampicina, 600 mg por día durante 14 días, seguida de una dosis única de 20 mg de rapamicina, incrementó en gran medida la depuración de la dosis oral en 5,5 veces (rango = 2,8 a 10), lo cual representa una disminución media en ABC y  $C_{max}$  de alrededor del 82% y 71%, respectivamente. Para los pacientes a quienes se indicó rifampicina, se deben tener en consideración agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

• **Diltiazem**

La administración oral simultánea de 10 mg de una solución oral de rapamicina y 120 mg de diltiazem a 18 voluntarios saludables afectó significativamente la biodisponibilidad de rapamicina. Rapamicina  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  y ABC aumentaron 1,4, 1,3 y 1,6 veces, respectivamente. La rapamicina no afectó la farmacocinética de diltiazem o de sus metabolitos desacetildiltiazem y desmethylidiltiazem.

• **Ciclosporina**

Se investigaron las interacciones farmacocinéticas de dosis única entre ciclosporina y rapamicina para dos formulaciones orales de rapamicina en estudios sobre 24 voluntarios saludables. En comparación con los resultados obtenidos cuando se administra sólo la rapamicina oral, la administración oral de 10 mg de rapamicina 4 horas después de una dosis única de cápsulas de gelatina blanda de 300 mg de ciclosporina incrementó el ABC entre un 33% y un 80%, e incrementó la  $C_{max}$  media de rapamicina entre un 33% y un 58%, dependiendo de la formulación de sirolimus. La vida media de la rapamicina no se vio afectada significativamente. El ABC media de ciclosporina y la  $C_{max}$  media no se vieron afectadas significativamente.

• **Fármacos que se pueden coadministrar sin ajustar la dosis**

No se observaron interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente significativas en los estudios de los fármacos indicados a continuación en conjunción con rapamicina administrada oralmente. La rapamicina y estos fármacos pueden ser coadministrados sin ajustar la dosis.

- Aciclovir
- Digoxina
- Gliburida
- Nifedipina
- Norgestrel/etinilestradiol
- Prednisona
- Sulfametoxazol/trimetoprima

• **Otras interacciones farmacológicas**

Los fármacos que pueden incrementar las concentraciones de rapamicina en sangre incluyen:

- Bloqueadores del canal del calcio: nicardipino, verapamilo
- Agentes antimicóticos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina
- Agentes procinéticos gastrointestinales: cisaprida, metoclopramida
- Otros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de la proteasa del VIH (p.ej., ritonavir, indinavir)

Los fármacos que pueden disminuir los niveles de rapamicina en sangre incluyen:

- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antibióticos: rifabutina, rifampina

Estas listas no son exhaustivas.

Se debe actuar con precaución cuando se administran fármacos u otras sustancias metabolizadas por CYP3A4 de forma concomitante con la implantación de stents CORACTO™.

• **Jugo de pomelo:**

El jugo de pomelo reduce el metabolismo mediado por CYP3A4 de la rapamicina.

• **Preparados vegetales:**

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) induce CYP3A4 y

P-glicoproteína. Como la rapamicina es un sustrato para citocromo CYP3A4 y para la P-glicoproteína, hay posibilidad de que el uso de la hierba de San Juan en pacientes que reciben stents CORACTO™ pueda provocar una reducción de los niveles de rapamicina.

• **Vacunación**

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a la vacunación. Por lo tanto, las vacunaciones pueden resultar menos efectivas por un determinado tiempo después de recibir un stent CORACTO™. Se debe evitar el uso de vacunas atenuadas. Las vacunas atenuadas pueden incluir, entre otras, la de sarampión, paperas, rubéola, poliomieltis oral, BCG, fiebre amarilla, varicela y fiebre tifoidea TY21a.

• **Ensayos de laboratorio de interacciones farmacológicas**

No se han realizado estudios sobre las interacciones de rapamicina en ensayos clínicos de laboratorio comúnmente empleados.

**Mutagénesis, carcinogenicidad y toxicología reproductiva**

No se han evaluado la genotoxicidad, la carcinogenicidad y la toxicidad reproductiva de los stents CORACTO™. Sin embargo, la genotoxicidad, la carcinogenicidad, y la toxicidad reproductiva de la rapamicina han sido investigadas en células bacterianas y de mamífero in vitro y en animales de laboratorio in vivo.

La rapamicina resultó no genotóxica en el ensayo de mutación reversa bacteriana in vitro, en el ensayo de aberración cromosómica de célula óvica de hámster chino, en el ensayo de mutación directa de linfoma de célula de ratón, o el ensayo de micronúcleo de ratón in vivo.

Episodios adversos potenciales relativos a la rapamicina (luego de la administración oral)

- Ensayos de función hepática anormal.
- Anemia
- Artralgia
- Diarrea
- Hipercolesterolemia
- Hipersensibilidad, incluyendo reacciones del tipo anafilácticas/anafilatoide
- Hipergliceridemia
- Hipokaliemia
- Infecciones
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Leucopenia
- Linfoma y otras malignidades
- Trombocitopenia

**POTENCIALES EVENTOS ADVERSOS**

- Intervención adicional (percutánea, intervención quirúrgica, bypass coronario de emergencia)
- Alergias o reacciones farmacológicas a agentes antiagregantes plaquetarios/anticoagulantes/medios de contrastes/material del stent.
- Arritmia
- Taponamiento cardíaco
- Daños en íntima saludable
- Muerte
- Disección
- Embolia (aire)
- Hemorragia/sangrado
- Hematoma
- Infección
- Infarto de miocardio

- Isquemia miocárdica
- Perforación
- Seudoaneurisma
- Restenosis (que requiere y/o no requiere reintervención)
- Embolia de stent
- Trombosis de stent (incluyendo tardía y muy tardía)
- Derrame cerebral
- Trombosis
- Oclusión total de la arteria coronaria
- Espasmo en el vaso

**INSTRUCCIONES DE USO**

Materiales requeridos (Nota: Estos materiales no están incluidos en el empaque del producto)

MATERIAL
Catéter guía apropiado
Jeringas de 10-20 cc
Solución salina estéril heparinizada
Cable guía de 0,014"
Cubierta del entubador
Válvula hemostática rotativa
Contraste diluido 1:1 con solución salina normal
Dispositivo de inflación
Válvula de tres vías
Medicación anticoagulante y antiagregante plaquetaria apropiada

**A. PREPARACIÓN**

1. Compare el empaque del producto con el deterioro del paquete y de la barrera de esterilidad.

**Notas:**

- No usar el dispositivo cuando la barrera de esterilidad se ve comprometida, cuando el empaque está dañado o cuando la etiqueta del dispositivo está incompleta.
- Antes de comenzar el procedimiento, prepare el dispositivo de inflación de acuerdo con las instrucciones de uso.

2. Retire cuidadosamente el sistema de entrega de su tu protector.

3. Asegúrese de que el diámetro y la longitud del stent sean apropiadas de acuerdo al vaso tratado.

**Nota:** La dimensión correcta del stent es importante para la aplicación exitosa del stent. En general, se debe seleccionar el tamaño del stent que coincida con el diámetro del vaso de referencia y que corresponda con la longitud de la lesión. Es preferible un leve sobredimensionamiento antes que una subdimensión.

4. Extraiga cuidadosamente el producto del empaque y verifique la existencia de pliegues, dobleces y cualquier tipo de deterioro. Para mantener la esterilidad del producto, evite el contacto con superficies extrañas antes de su utilización en el paciente.
5. Con la punta hacia abajo, oriente el sistema de entrega del stent en posición vertical. Examine el producto y verifique que el stent esté centrado entre los marcadores dorados radiopacos.

**Notas:**

- Cualquier daño en el sistema de entrega puede disminuir las características de desempeño deseadas.
- No utilizar si presenta defectos.
- Para evitar daños o perturbación del stent, evite tocarlo o manipularlo.

6. Prepare el dispositivo de inflación con un medio de contraste diluido.
7. Llene la jeringa de 20 cc con una solución salina. Descargue cuidadosamente el lumen del cable guía en la forma habitual.
8. Fije el dispositivo de inflación a una válvula y luego fije la válvula al puerto de inflación. Asegúrese de que los componentes estén conectados de forma apropiada. Prepare el dispositivo de inflación de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
9. Después de colocar el stent en la posición apropiada en la lesión bajo tratamiento, abra la válvula al sistema de entrega y extraiga el negativo hasta que el lumen de inflación del sistema de entrega se vacíe y luego vuelva a la posición neutral.

**Notas:**

- No utilice aire o medios gaseosos para inflar el balón.
  - No descargue presión negativa en el sistema de entrega del stent antes de posicionar el stent en la lesión bajo tratamiento.
10. Este procedimiento (paso 9) puede ser repetido entre 2 y 3 veces para vaciar completamente el sistema de entrega del stent.

**Notas:**

- El mismo procedimiento puede ser realizado con una jeringa, en lugar del dispositivo de inflación.
  - No aplique presión negativa en el sistema con el dispositivo de inflación mientras introduce el sistema de entrega en el vaso. Esto puede provocar el desalojamiento del stent.
11. Asegure la estabilidad de la cubierta del entubador del catéter/ catéter guía.

## B. PROCEDIMIENTO DE ENTREGA Y DESPLIEGUE

1. Prepare el sitio de acceso vascular de acuerdo con la práctica ACTP estándar.
2. Se recomienda encarecidamente predilatarse la lesión con un catéter para ACTP.
3. Avance el sistema de entrega de stent sobre el cable guía (diámetro máximo de 0,014") a través de la válvula hemostática. La válvula hemostática debe estar completamente abierta mientras se introduce el producto.

**Nota:** Si encuentra alguna resistencia, no fuerce el paso porque esto puede provocar daños en el stent o desalojamiento del stent desde el balón. Asegúrese de que el catéter guía esté en la posición correcta y que la punta esté inmóvil.

4. Avance el sistema de entrega de stent bajo visualización fluoroscópica.
5. Posicione el stent a lo largo de la lesión usando los marcadores radiopacos proximal y distal en el balón como punto de referencia.
6. Para expandir levemente el stent, infle el balón hasta el diámetro del vaso tratado. Siga la indicación de las etiquetas del producto para conocer la presión de inflación apropiada. Se debe usar visualización fluoroscópica durante la expansión del stent para identificar apropiadamente el diámetro óptimo del stent en comparación con el vaso. La expansión óptima y el dimensionamiento apropiado requieren que el stent esté completamente en contacto con la pared arterial.

**Notas:**

- No se debe realizar la expansión del stent si el posicionamiento del stent no es óptimo. No exceda la Presión nominal de

estallido indicada en la etiqueta. La expansión excesiva y la expansión insuficiente del stent pueden producir numerosas complicaciones.

- No expanda el stent excediendo los niveles del cuadro de cumplimiento indicados en la etiqueta.
  - Si se siente cualquier resistencia en cualquier momento durante el acceso a la lesión o durante la extracción del sistema de entrega post implantación del stent, se debe extraer el sistema completo como una pieza individual.
7. Ajuste la válvula hemostática rotativa.

## C. PROCEDIMIENTO DE DESPLIEGUE Y EXTRACCIÓN

1. Desinfe el balón extrayendo el negativo del dispositivo de inflación. Espere el tiempo apropiado para la deflación completa del balón. La deflación del balón se debe confirmar con la ausencia de contraste dentro del balón.
2. Abra completamente la válvula hemostática rotativa.
3. Retire el balón muy lentamente del stent, manteniendo la presión negativa para desplazar suavemente el balón del stent.
4. Una vez que el balón esté completamente desinflado, retire cuidadosamente el sistema de entrega del catéter guía bajo fluoroscopia mientras mantiene el cable guía posicionado.
5. Ajuste la válvula hemostática rotativa.

**Nota:** En el caso de encontrarse una resistencia inusual al retirar el sistema de entrega, se debe extraer el sistema de entrega del stent y el catéter guía como una pieza individual. Esto debe realizarse bajo visualización directa con fluoroscopia.

6. Repita el procesamiento de imágenes angiográficas para evaluar el área de implantación del stent. Si el stent se dilata de forma deficiente, posicione cuidadosamente el sistema de entrega original u otro catéter con el diámetro apropiado y repita los pasos previos para expandir el stent hasta el diámetro requerido.

Los métodos de recuperación del stent (uso de cables adicionales, asas y/o forceps) pueden provocar traumas adicionales en los vasos coronarios y/o en el sitio de acceso vascular. Las complicaciones pueden incluir sangrado, hematoma o pseudoaneurisma.

## TÉRMINOS DE LA GARANTÍA

Alvimedica garantiza que se ha ejercido la precaución razonable en el diseño y la fabricación de este instrumento. En razón de las variaciones biológicas entre los individuos, ningún producto es 100 % efectivo para cada caso. Por lo tanto, y en virtud de no tener el control sobre las condiciones bajo las cuales se utiliza el producto después de la venta, ni tampoco sobre la selección de los pacientes o los métodos de aplicación, Alvimedica se desliga de toda garantía con respecto al producto, sea expresa o implícita, incluyendo, entre otras, las de comerciabilidad y/o aptitud para un fin en particular. Alvimedica no asume responsabilidad directa o indirecta alguna por las lesiones, daños o pérdidas de personas que resulten del uso indebido del producto y tampoco asume responsabilidad u obligación civil alguna, sea directa o indirecta, por lesiones, daños o pérdidas que resulten de la reutilización o reesterilización del producto.

## PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Todas las marcas comerciales, los logotipos, los inventos, el conocimiento técnico, la tecnología, la información propietaria y otros derechos de propiedad intelectual de este producto pertenecen única y exclusivamente a Alvimedica. Alvimedica se reserva todos

los derechos de exigir y/o demandar ante las autoridades judiciales en el caso de producirse una infracción relativa a cualquier uso no autorizado o uso indebido de la propiedad intelectual o ingeniería inversa relativa al producto.

## ITALIANO

### STENT CORONARICO A RILASCIO DI FARMACI ELUENTE RAPAMICINA CORACTO™

Prima dell'uso, leggere attentamente tutte le istruzioni. Attenersi a tutte le avvertenze e le precauzioni indicate nelle istruzioni. La mancata osservanza di tali indicazioni può provocare complicazioni.

#### DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO

##### 1. Lo stent coronarico a rilascio di farmaci eluente rapamicina Coracto™ include:

Il sistema di stent coronarico CORACTO™ è un prodotto monouso sterilizzato con ossido di etilene, composto da uno stent intracoronarico espandibile su palloncino premontato su un sistema di rilascio a scambio rapido (MonoRail) con palloncino per PTCA. Lo stent è prodotto con acciaio inossidabile per uso medicale 316LVM. Gli stent sono disponibili in diverse lunghezze, comprese 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm e possono avere diversi diametri di espansione, come ad esempio 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm e 4,0 mm. Il diametro massimo del filo guida adatto all'utilizzo con il sistema è pari a 0,014". Il rivestimento dello stent è composto da rapamicina principio attivo e PLGA principio inattivo un copolimero di acido poli(D,L-lattico-co-glicolico con rapporto di 50:50. La dose di farmaco è pari a 1,7 µg di rapamicina per mm² di superficie totale dello stent.

Diametro interno dello stent (mm)	Lunghezza dello stent (mm)	ID compatibilità catetere di guida minimo	Pressione nominale (atm)	Pressione di scoppio nominale (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Descrizione del componente farmaco

La rapamicina è un lattone macrociclico prodotto da batteri *Streptomyces hygroscopicus*. La sua formula molecolare è C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>, mentre il peso molecolare è pari a 914,2g/mol. Il nome chimico della rapamicina è (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentriacontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### COME VIENE FORNITO IL PRODOTTO

Lo stent coronarico a rilascio di farmaci eluente rapamicina Coracto™ è dotato di una copia di istruzioni per l'uso in ogni confezione.

**Sterile:** Il dispositivo viene sterilizzato con ossido di etilene. La pellicola esterna ha il solo scopo di proteggere il prodotto da luce e umidità (per l'assorbimento dell'umidità residua viene inclusa una piccola bustina di carta contenente un essiccante (gel di silice)). Il contenuto della confezione sterile posizionata all'interno della pellicola è sterile. Gettare la bustina di gel di silice insieme alla confezione.

**Monouso:** Il dispositivo è pensato per essere utilizzato una sola volta. Non sterilizzare nuovamente. Se la confezione è aperta o danneggiata, non utilizzare.

**Conservazione:** Conservare in un luogo asciutto, buio e fresco. Proteggere dalla luce. Non rimuovere dal cartone se non si è pronti all'uso. Conservare a una temperatura di 25°C; escursioni termiche consentite di 10-30°C.

#### INDICAZIONI

I pazienti che presentano cardiopatie ischemiche sintomatiche

associate a lesioni stenotiche o restenotiche (≤30 mm) nelle arterie coronarie (con diametro del vaso di riferimento compreso tra 2,5 mm e 4,0 mm) e che sono idonei per le procedure PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Angioplastica coronarica percutanea).

#### CONTROINDICAZIONI

- Pazienti sottoposti a terapia anti-aggregante e/o anticoagulante.
- Pazienti con lesioni che si ritiene possano impedire il completo gonfiaggio di un palloncino per angioplastica o il corretto posizionamento dello stent o del sistema di rilascio.
- Pazienti con ipersensibilità o controindicazioni nell'uso del sirolimus (rapamicina) o di composti strutturalmente correlati come zotarolimus, everolimus, tacrolimus o farmaci simili, analoghi o derivati.
- Pazienti con allergie note ai metalli o al mezzo di contrasto.

#### AVVERTENZE

- Il prodotto deve essere utilizzato solo da medici esperti, adeguatamente formati riguardo alle tecniche di intervento coronarico percutaneo.
- La procedura deve essere svolta solo in strutture in cui sia possibile eseguire rapidamente l'impianto d'emergenza di bypass arterioso coronarico, in caso di complicazioni importanti o che potrebbero compromettere la vita del paziente.
- La scelta coscienziosa dei pazienti è fondamentale in caso di trombosi, complicazioni vascolari e/o rischio di sanguinamenti.
- Prima di utilizzare il prodotto, leggere attentamente tutte le istruzioni per l'uso prima di svolgere la procedura.
- Non utilizzare il prodotto se l'integrità della confezione sterile è stata compromessa o se il dispositivo appare danneggiato o piegato.
- Non utilizzare il prodotto dopo la data di scadenza.
- Non riutilizzare, riprocessare o risterilizzare il prodotto. Questa operazione può compromettere le prestazioni del prodotto. Il prodotto potrebbe non sopportare lo stress del riutilizzo. Pulire o rielaborare i componenti del catetere esposti ai materiali biologici può provocare effetti negativi durante l'utilizzo.
- Somministrare ai pazienti una corretta terapia anti-aggregante e/o anticoagulante. In caso di terapia medica inadeguata, può verificarsi una trombosi imputabile allo stent.
- Durante l'impianto di stent sovrapposti, utilizzare stent dello stesso materiale per evitare una possibile corrosione del metallo.
- Persone allergiche all'acciaio inossidabile possono presentare reazioni allergiche a causa dell'impianto.
- Qualora si notasse una resistenza inconsueta in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o alla stenosi o durante la rimozione dell'impianto post-stent del sistema di rilascio, l'intero sistema deve essere rimosso come un'unica unità
- Lo stent CORACTO™ raggiunge il proprio diametro dilatato nominale quando il palloncino del sistema di rilascio viene gonfiato a una pressione di 8 bar. Il palloncino del sistema di rilascio non deve essere gonfiato a pressioni talmente alte da permettere allo stent di dilatarsi più del diametro del vaso o a pressioni che superino la pressione massima predeterminata.
- Dopo l'uso, il prodotto può rappresentare un potenziale rischio biologico. La manipolazione e lo smaltimento dei prodotti devono essere conformi con la pratica medica e le leggi e le normative locali in vigore. Alvimedica non è responsabile dei rischi e/o di altri problemi che potrebbero derivare dalla gestione errata e/o lo smaltimento inadeguato dei prodotti.

#### PRECAUZIONI

- Non rimuovere lo stent dal sistema di rilascio. Lo stent non può

essere rimosso e posizionato su un altro catetere del palloncino per il dispiegamento.

- Si consiglia di non utilizzare il dispositivo nel caso in cui non sia possibile leggere l'etichetta di identificazione del prodotto.
- Non esporre alla luce per un periodo prolungato.
- Tenere il prodotto in un luogo fresco, asciutto e buio.
- Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) indicata sull'etichetta del prodotto. L'uso di pressioni superiori a quelle specificate sull'etichetta del prodotto può provocare dissezione, perforazione, danni all'intima, trombosi, infarto miocardico, interventi chirurgici aggiuntivi, aritmia, embolia dello stent, occlusione totale dell'arteria coronaria e morte.
- Non espandere lo stent se non correttamente posizionato nel vaso.
- La non completa espansione dello stent può provocare complicazioni procedurali da cui possono derivare danni al paziente.
- Non rimuovere lo stent dal sistema di rilascio in quanto la rimozione può danneggiare lo stent e/o comportare l'embolizzazione dello stent. Il sistema di rilascio dello stent coronario viene utilizzato come unità singola.
- Non far mai avanzare o ritirare il dispositivo contro una resistenza sconosciuta, in quanto possono verificarsi traumi ai tessuti o danni al dispositivo. Qualora si sentisse una resistenza inconsueta in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione prima dell'impianto dello stent, il catetere guida e il sistema stent devono essere rimossi come un'unica unità
- Prima di ritirare il catetere del palloncino dall'area trattata, assicurarsi che il palloncino si completamente sgonfi. L'intera procedura deve essere eseguita con l'ausilio di immagini fluoroscopiche di elevata qualità. Se non è possibile verificare la posizione dello stent, non espandere lo stent.
- Durante la procedura, se necessario, somministrare al paziente una corretta terapia anticoagulante e di vasodilatatori coronarici. La terapia anticoagulante deve essere somministrata in conformità con le linee guida mediche correnti e seguita per un periodo di tempo stabilito dal medico dopo la procedura.
- Il posizionamento dello stent può potenzialmente compromettere la pervietà della ramificazione laterale.
- Quando si trattano lesioni multiple, occorre inizialmente impiantare lo stent nella lesione distale, quindi eseguire lo stenting della lesione prossimale. Lo stenting in questo ordine previene la necessità di attraversare lo stent prossimale nel posizionamento dello stent distale e riduce le possibilità di spostamento dello stent.
- Non usare aria o altri mezzi gassosi per gonfiare il palloncino.
- Non usare i materiali di contrasto Ethiodol o Lipiodol.
- Non esporre il sistema di rilascio a solventi organici (ad es. alcool, ecc.).
- Prima di gettare la confezione, rimuovere e conservare l'etichetta per una migliore tracciabilità.
- Fare particolare attenzione quando si attraverso il nuovo stent con un ultrasuono intravascolare (IVUS), un filo guida coronario o un catetere del palloncino per evitare di danneggiare la posizione, l'opposizione e/o la geometria dello stent.
- Dopo l'uso, il prodotto può rappresentare un potenziale rischio biologico. Eseguire la manipolazione e lo smaltimento dei prodotti in conformità con la pratica medica e le leggi e le normative locali in vigore. La manipolazione e lo smaltimento dei prodotti non sono responsabilità di Alvimedica.

#### SICUREZZA PER LA RISONANZA MAGNETICA (RM)

È stato dimostrato da analisi non cliniche che lo stent è condizionato dalla RM. I pazienti possono essere sottoposti in sicurezza alla RM alle seguenti condizioni:

- Campo magnetico statico di 1,5-Tesla (1.5T) o 3,0-Tesla (3.0T).
- Campo magnetico con gradiente spaziale inferiore o uguale a 10T/m.
- Modalità di funzionamento normale: Percentuali massime di assorbimento specifico sul corpo (SAR) di:
  - 2.0 W/kg per 15 minuti di scansione con modalità di funzionamento normale a 1.5T.
  - 2.0 W/kg per 15 minuti di scansione con modalità di funzionamento normale a 3.0T.

#### Riscaldamento 3.0 T RF

In analisi non cliniche con eccitazione della bobina, lo stent ha prodotto un aumento della temperatura differenziale massima di 1,3°C con massime di assorbimento specifico sul corpo (SAR) di 3,4 W/kg per 15 di scansione in un sistema 3.0T MR (software Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A, Monaco, Germania). La scalatura del SAR e il riscaldamento osservato indicano che un valore SAR di 2.0 W/kg fanno prevedere un aumento della temperatura localizzata di meno di 1.0 °C.

#### Riscaldamento 1.5 T RF

In analisi non cliniche con eccitazione della bobina, lo stent ha prodotto un aumento della temperatura differenziale di 1,1°C con massime di assorbimento specifico sul corpo (SAR) di 1,4 W/kg per 15 di scansione in un sistema 1.5T MR (software Siemens Espree, SYNGO MR B17, Monaco, Germania). La scalatura del SAR e il riscaldamento osservato indicano che un valore SAR di 2.0 W/kg fanno prevedere un aumento della temperatura localizzata di meno di 2.0 °C.

**Avvertenze:** Il comportamento del riscaldamento RF non viene scalato con forze del campo statico. I dispositivi che non presentano un riscaldamento rilevabile con una forza del campo statico possono presentare alti valori di riscaldamento localizzato in un'altra forza di campo.

#### Artefatto RM

La qualità dell'imaging della risonanza magnetica rischia di essere compromessa se l'area di interesse si trova esattamente nella stessa identica area o relativamente vicino alla posizione del dispositivo e potrebbe essere quindi necessaria l'ottimizzazione dei parametri di imaging della RM. La forma attesa dell'artefatto segue il contorno approssimativo del dispositivo e si estende in maniera radiale fino a 0,8 cm dall'impianto. Non è possibile visualizzare il lume dello stent quando il dispositivo viene scansionato con le sequenze prescritte dallo standard.

#### INFORMAZIONI SUL FARMACO

##### Meccanismo di azione

La rapamicina può agire da agente citostatico, bloccando la proliferazione nel ciclo della cellula (fase G1) e riportando le cellule al loro stato di riposo. La rapamicina prima si lega al recettore citoplasmatico FKBP12 e questo complesso si lega e inibisce la funzione del complesso proteico definito mTOR (mammalian target of rapamycin), una chinasi treonina-serina che ha il ruolo di crescita cellulare, proliferazione e sopravvivenza. mTOR agisce come controllore centrale, regolando l'avvio della traduzione attraverso l'avvio eucariotico del fattore 4E e del pathway chinasi p70 S60 ribosomiale.

##### Metabolismo

La rapamicina viene metabolizzata dal sistema epatico CYP3A4 ed è anche un substrato per la pompa di P-glicoproteina della parete intestinale. La clearance della rapamicina interessa entrambi questi pathway e presenta una sostanziale variabilità interpaesante. La maggior parte dei sette metaboliti vengono formati attraverso una

O-demetilazione o idrossilazione. I metaboliti contribuiscono per meno del 10% all'attività immunosoppressiva della rapamicina. Tali metaboliti vengono escreti nella bile e per via fecale. Data l'emivita di 57-62 ore, il farmaco può essere somministrato in un'unica dose giornaliera. Studi farmacologici hanno rivelato che i livelli di plasma superiori a 15 ng/mL vengono raggiunti facilmente e che sono ben tollerati nei pazienti trattati con rapamicina. Tuttavia, dal momento che la rapamicina è altamente liposolubile, non viene rilasciato quasi nessun farmaco nel flusso sanguigno durante il posizionamento dello stent presso la lesione e dopo l'impianto dello stent, il gradiente di diffusione favorisce l'eluzione nel tessuto, limitando le quantità di rapamicina libera in circolazione.

##### Interazioni con i farmaci in seguito alla somministrazione orale della rapamicina

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con i farmaci con lo stent coronarico a rilascio di farmaci eluente rapamicina CORACTO™. La rapamicina viene metabolizzata estensivamente dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) a livello epatico e intestinale ed eroga l'efflusso dagli enterociti dell'intestino tenue mediante la P-glicoproteina (P-gp). Pertanto, l'assorbimento e la conseguente eliminazione della rapamicina sistematicamente assorbita possono essere influenzati dai farmaci che interessano queste proteine. Gli inibitori di CYP3A4 e P-gp possono provocare un aumento dei livelli di rapamicina, mentre di induttori di CYP3A4 e P-gp possono provocare una diminuzione dei livelli di rapamicina. L'interazione farmacocinetica tra la rapamicina somministrata per via orale e i farmaci somministrati in concomitanza viene discussa di seguito. Gli studi sull'interazione con i farmaci non sono stati condotti con medicinali diversi da quelli descritti di seguito.

##### • Ketoconazolo

la somministrazione di dosi multiple di ketoconazolo significativamente influenza la velocità ed il grado dell'assorbimento e dei livelli di esposizione della rapamicina, come evidenziato dagli incrementi della  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  e AUC di 4,3 volte, 38% e 10,9 volte, rispettivamente. Tuttavia, il terminale 1/2 della rapamicina non è stato modificato. Una dose unica di rapamicina non ha interessato le concentrazioni di ketoconazolo nel plasma per 12 ore allo stato stazionario. Si consiglia di non somministrare pasticche orali o soluzioni orali di rapamicina con il ketoconazolo.

##### • Rifampicina

Il pretrattamento di 14 volontari sani con dosi multiple di rifampicina, 600 mg al giorno per 14 giorni, seguiti da una singola dose di rapamicina da 200 mg, aumenta la clearance di sirolimus di circa 5,5 volte (intervallo = da 2,8 a 10), che rappresenta una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di circa l'82% e il 71%, rispettivamente. Nei pazienti in cui è stata indicata la rifampicina, è possibile considerare agenti terapeutici alternativi con minor potenziale di induzione enzimatica.

##### • Diltiazem

La somministrazione orale simultanea di 10 mg di rapamicina soluzione orale e di 120 mg di diltiazem in 18 volontari sani influenza significativamente la biodisponibilità della rapamicina. La  $C_{max}$ , il  $t_{max}$  e l'AUC di rapamicina sono stati aumentati di 1,4, 1,3 e 1,6 volte, rispettivamente. La rapamicina non ha influenzato la farmacocinetica né del diltiazem né dei suoi metaboliti desacetildiltiazem e desmetildiltiazem

##### • Ciclosporina

Le interazioni farmacocinetiche della dose singola tra ciclosporina e rapamicina sono state testate per due formulazioni orali di rapamicina in studi che hanno interessato 24 volontari sani. In confronto con i risultati ottenuti quando la rapamicina orale è stata somministrata da

sola, la somministrazione orale di 10 mg di rapamicina 4 ore dopo una singola dose 300 mg di ciclosporina in capsule gel morbide ha aumentato l'AUC medio della rapamicina dal 33% fino all'80% ed ha aumentato la rapamicina media  $C_{max}$  dal 33% fino al 58% in base alla formulazione del sirolimus. L'emivita della rapamicina non è stata interessata in maniera significativa. L'AUC medio della ciclosporina e il  $C_{max}$  medio non sono stati interessati in maniera significativa.

##### • Farmaci che possono essere somministrati insieme senza bisogno di regolare le dosi.

Negli studi dei farmaci elencati di seguito in relazione con la rapamicina somministrata per via orale, non sono state osservate interazioni farmaco-farmaco di tipo farmacocinetico significative dal punto di vista clinico. La rapamicina e i seguenti farmaci possono essere somministrati insieme senza bisogno di regolare le dosi.

- Acyclovir
- Digoxin
- Glyburide
- Nifedipine
- Norgestrel/etnil estradiolo
- Prednisolone
- Sulfametossazolo/trimetoprim

##### • Altre interazioni con i farmaci

Farmaci che possono aumentare le concentrazioni di rapamicina nel sangue includono:

- calcio antagonisti: nicardipina, verapamil
- antifungini: clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo
- antibiotici macrolidi: claritromicina, eritromicina, troleandomicina
- agenti gastrointestinali procinetici: cisapride, metoclopramide
- altri farmaci: bromocriptina, cimetidina, danazolo, inibitori della proteasi HIV(ad es. indinavir e ritonavir)

Farmaci che possono diminuire i livelli di rapamicina includono:

- anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- antibiotici: rifabutina, rifampicina

Questi elenchi non sono esaustivi.

Prestare particolare cura quando, in concomitanza con l'impianto degli stent CORACTO™, vengono somministrati farmaci o altre sostanze metabolizzate da CYP3A4.

##### • Succo di pompelmo:

Il succo di pompelmo influisce sul metabolismo mediato dal CYP3A4 della rapamicina.

##### • Preparati vegetali:

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) induce CYP3A4 e P-glicoproteina. Dal momento che la rapamicina è un substrato sia del citocromo CYP3A4 che della P-glicoproteina, è possibile che l'uso di St. John's Wort nei pazienti con stent CORACTO™ possa provocare una riduzione dei livelli di rapamicina.

##### • Vaccinazioni

Gli immunosoppressori possono interessare la risposta alle vaccinazioni. Inoltre, le vaccinazioni possono essere meno efficaci, per un breve periodo di tempo, dopo l'impianto dello stent CORACTO™. Evitare l'uso di vaccini vivi; tra i vaccini vivi sono compresi, ma non limitatamente a morbillo, orecchioni, rosolia, polio orale, BCG, febbre gialla, varicella e tifo TY21a.

##### • Interazioni nei test di laboratorio sui farmaci

Non sono stati svolti studi sulle interazioni della rapamicina in test di

laboratorio clinici normalmente condotti.

#### Mutagenesi, carcinogenicità e tossicologia riproduttiva

Non è stata valutata la genotossicità, la carcinogenicità e la tossicologia riproduttiva degli stent CORACTO™. Tuttavia la genotossicità, la carcinogenicità e la tossicologia riproduttiva della rapamicina è stata studiata nelle cellule di batteri e mammiferi in vitro e su animali di laboratorio vivi.

La rapamicina non ha presentato genotossicità nella valutazione della retromutazione batterica in vitro, la valutazione dell'aberrazione cromosomica su cellule ovariche di criceto cinese, la valutazione della mutazione in avanti delle cellule di linfoma di topo o la valutazione dei micronuclei su topo vivo.

Possibili effetti indesiderati correlati alla rapamicina (in seguito alla somministrazione orale):

- Esami anormali per la funzionalità epatica
- Anemia
- Artralgie
- Diarrea
- Ipercolesterolemia
- Ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche/ anafilattoidi
- Ipertrigliceridemia
- Ipocalcemia
- Infezioni
- Disturbi polmonari interstiziali
- Leucopenia
- Linfoma e altre patologie maligne
- Trombocitopenia

#### POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

- Interventi aggiuntivi (interventi chirurgici, percutanei (BPAC di emergenza)
- Reazioni allergiche o effetti collaterali ad agenti anti-aggreganti/agenti anticoagulanti/mezzo di contrasto/materiale dello stent
- Aritmia
- Tamponatura cardiaca
- Danni all'intima sana
- Morte
- Dissezione
- Embolizzazione (aria)
- Emorragia/sanguinamento
- Ematomi
- Infezioni
- Infarto miocardico
- Ischemia miocardica
- Perforazione
- Pseudoaneurisma
- Restenosi (che richiede e/o non richiede un nuovo intervento)
- Embolizzazione stent
- Trombosi imputabile allo stent (inclusa tardiva e molto tardiva)
- Ictus
- Trombosi
- Occlusione totale dell'arteria coronaria
- Spasmo del vaso

#### ISTRUZIONI PER L'USO

Materiali richiesti (nota: questi materiali non sono inclusi nella confezione del prodotto)

MATERIALE
Catetere di guida idoneo
Siringhe da 10-20 cc
Soluzione fisiologica eparinizzata sterile
Filo guida da 0,014"
Guaina introduttore
Valvola emostatica rotante
Soluzione di contrasto diluita 1:1 con normale soluzione fisiologica
Dispositivo di gonfiaggio
Rubinetto di arresto a tre vie
Idonea medicazione anti-aggregante e anticoagulante

#### A. PREPARAZIONE

1. Controllare la confezione del prodotto alla ricerca di danni alla confezione e alla barriera sterile.

##### Note:

- Non utilizzare il dispositivo nel caso in cui sia stata compromessa la sterilità della confezione interna, in caso di danni alla confezione o etichettatura incompleta del dispositivo.
- Prima di avviare la procedura, preparare il dispositivo di gonfiaggio in conformità con le Istruzioni per l'uso.

2. Rimuovere attentamente il sistema di rilascio dal proprio tubo protettivo.
3. Verificare che il diametro e la lunghezza dello stent siano adatti al vaso trattato.

**Nota:** Per uno stenting corretto, la giusta dimensione dello stent è fondamentale. In generale, lo stent deve essere scelto delle dimensioni appropriate per essere abbinato al diametro del vaso di riferimento e per corrispondere alla lunghezza delle lesione. Uno stent leggermente più grande è da preferire a uno più piccolo.

4. Rimuovere con cura il sistema dalla confezione e verificare attentamente che non siano presenti piegature, difetti o altri danni. Evitare il contatto con superfici estranee prima dell'utilizzo nel paziente, al fine di mantenere la sterilità del prodotto.

5. Con la punta rivolta verso il basso, orientare verticalmente il sistema di rilascio. Esaminare il prodotto e verificare che lo stent si trovi al centro tra i marker radiopachi dorati.

##### Note:

- Eventuali danni al sistema di rilascio possono ridurre le prestazioni desiderate.
- In caso di difetti, non utilizzare il prodotto.
- Non toccare o maneggiare lo stent per evitare danni allo stent o spostamento dello stent.

6. Preparare il dispositivo di gonfiaggio con il mezzo di contrasto diluito.
7. Riempire la siringa da 20 cc con soluzione salina. Sciacquare accuratamente il lume del filo di guida in maniera ordinaria.
8. Fissare il dispositivo di gonfiaggio al rubinetto di arresto, quindi fissarlo al foro di gonfiaggio. Verificare che i componenti siano collegati correttamente. Preparare il dispositivo di gonfiaggio in conformità con le istruzioni del produttore.
9. Dopo aver sistemato lo stent nella posizione corretta, aprire il rubinetto di arresto del sistema di rilascio e applicare pressione negativa fino allo sfiato del lume di gonfiaggio del sistema di rilascio, quindi rilasciare in posizione neutra.

##### Note:

- Non usare aria o altri mezzi gassosi per gonfiare il palloncino.
- Non applicare pressione negativa al sistema di rilascio dello stent prima di posizionare lo stent nella lesione di destinazione.

10. Questa procedura (passaggio 9) può essere ripetuta 2 o 3 volte per rimuovere completamente l'aria dal sistema di rilascio dello stent.

##### Note:

- La medesima procedura può essere eseguita con una siringa invece che con un dispositivo di gonfiaggio
  - Non applicare pressione negativa sul sistema con il dispositivo di gonfiaggio mentre si introduce il sistema di rilascio nel vaso. Questa procedura può provocare lo spostamento dello stent.
11. Verificare la stabilità del catetere guida/introduttore guaina catetere.

#### B. PROCEDURA DI RILASCIO E DISPIEGAMENTO

1. Preparare il sito di accesso vascolare in conformità con lo standard della pratica PCA.
2. Si consiglia vivamente di pre-dilatare la lesione con un catetere PTCA.
3. Far avanzare il sistema di rilascio dello stent sul filo guida (diam. max. 0,014") attraverso la valvola emostatica. La valvola emostatica deve essere completamente aperta mentre il prodotto viene introdotto.

**Nota:** In caso di resistenze, non forzare il passaggio per evitare danni allo stent o spostamento dello stent dal palloncino. Verificare che il catetere guida sia in posizione corretta e che la sua punta sia stazionaria.

4. Far avanzare il sistema di rilascio dello stent nella visualizzazione fluoroscopica diretta.
5. Posizionare lo stent nella lesione usando i marker radiopachi distali e prossimali sul palloncino come punto di riferimento.
6. Per espandere il palloncino, gonfiare delicatamente il palloncino fino al diametro del vaso di destinazione. Per una corretta pressione di gonfiaggio, fare riferimento all'etichettatura del prodotto. La visualizzazione fluoroscopica durante l'espansione dello stent deve essere utilizzata per giudicare in maniera corretta il diametro ottimale dello stent in confronto con il vaso. L'espansione ottimale e il corretto dimensionamento richiedono che lo stent sia completamente in contatto con la parete dell'arteria.

##### Note:

- L'espansione dello stent non deve essere eseguita se la posizione dello stent non è ottimale. Non superare la pressione nominale di scoppio (RBP) indicata sull'etichetta. Un'espansione eccessiva o insufficiente dello stent può provocare diverse complicazioni.
  - Non espandere lo stent oltre i valori indicati nel grafico di conformità fornito sull'etichetta.
  - Qualora si notasse una resistenza inconsueta in qualsiasi momento durante l'accesso alla lesione o alla stenosi o durante la rimozione dell'impianto post-stent del sistema di rilascio, l'intero sistema deve essere rimosso come un'unica unità
7. Serrare la valvola emostatica rotante.

#### C. PROCEDURA DI DISPIEGAMENTO E RIMOZIONE

1. Sgonfiare il palloncino applicando la pressione negativa sul dispositivo di gonfiaggio. Impiegare il tempo necessario per sgonfiare completamente il palloncino. Lo sgonfiamento del palloncino viene confermato dall'assenza di contrasto all'interno del palloncino.

## PORTUGUÊS [BRASIL]

- Aprire completamente la valvola emostatica rotante.
- Ritirare molto lentamente il palloncino dallo stent mantenendo una pressione negativa per rimuovere il palloncino dallo stent.
- Una volta che il palloncino sarà completamente sgonfio, ritirare attentamente il sistema di rilascio dal catetere guida in fluoroscopia, mantenendo il filo di guida in posizione.
- Serrare la valvola emostatica rotante.

**Nota:** In caso di resistenze durante il ritiro del sistema di rilascio, il sistema di rilascio dello stent e il catetere guida devono essere rimosse come un'unica unità. L'operazione deve essere eseguita in visualizzazione diretta con fluoroscopia.

- Ripetere l'imaging angiografico per valutare l'area in cui applicare lo stent. Se lo stent presenta una dilatazione non sufficiente, posizionare attentamente il sistema di rilascio originale o un altro catetere con il diametro corretto e ripetere i passaggi precedenti per espandere lo stent fino al diametro richiesto.

I metodi di recupero dello stent (utilizzo di fili aggiuntivi, lacci e/o forcipi) possono provocare traumi aggiuntivi al vaso coronario e/o al sito di accesso vascolare. Tra le complicazioni sono inclusi sanguinamenti, ematomi o pseudoaneurismi.

### CONDIZIONI DI GARANZIA

Alvimedica garantisce di aver usato la cura necessaria per la progettazione e la produzione di questo strumento. A causa delle variabili biologiche tra gli individui, nessun prodotto è efficace al 100% in ogni caso. Pertanto, è dal momento che Alvimedica non è in grado di controllare le condizioni con cui il prodotto viene utilizzato dopo la vendita, la selezione dei pazienti e i metodi di applicazione, Alvimedica non riconosce alcuna garanzia rispetto al prodotto, espressa o implicita, compresa in modo non limitativo qualsiasi garanzia di commerciabilità e/o di idoneità per lo scopo particolare. Alvimedica non è direttamente o indirettamente responsabile di lesioni, danno o perdita causate alle persone dall'errato utilizzo del prodotto, né deve essere ritenuta responsabile, direttamente o indirettamente, di lesioni, danni o perdite causate dal riutilizzo o la sterilizzazione del prodotto.

### PROTEZIONE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Tutti i marchi, i loghi, le invenzioni, il know-how, la tecnologia le informazioni proprietarie e altri diritti sulla proprietà intellettuale di questo prodotto sono di esclusiva proprietà di Alvimedica. Alvimedica si riserva tutti i diritti a richiedere, citare e/o cercare tutela presso le autorità giuridiche in caso di infrazione in merito a un utilizzo non autorizzato o un utilizzo errato della proprietà intellettuale o retroanalisi correlata al prodotto.

### CORACTO™ SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO POR STENT CORONÁRIO DE ELUIÇÃO DE RAPAMICINA

Le cuidadosamente todas as instruções antes de usar. Ter em conta todos os avisos e precauções anotados nestas instruções. A não observância pode resultar em complicações.

#### DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

##### 1. O Sistema Coracto™ de Administração por Stent Coronário de Eluição de Rapamicina inclui:

O sistema de stent coronário CORACTO™ é um produto de uso único esterilizado por EtO constituido por stent intracoronário de balão expansível pré-montado num sistema de administração de balão PTCA de troca rápida (MonoRail). O stent é fabricado em aço inoxidável de grau médico 316LVM. Os stents estão disponíveis em vários comprimentos incluindo 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm e pode ser expandido para diferentes diâmetros incluindo 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm e 4,0 mm. O diâmetro máximo de fio guia adequado para uso com o sistema é de 0,014". O revestimento do stent é composto pelo ingrediente ativo rapamicina e pelo ingrediente inativo PLGA, um copolímero de ácido poli(D,L-láctico-co-glicólico numa proporção de 50:50. A carga de medicamento é de 1,7 µg de rapamicina/mm<sup>2</sup> de superfície total do stent.

Diâmetro Interior do Stent (mm)	Comprimento do Stent (mm)	ID de Compatibilidade Mínima do Cateter Guia	Pressão Nominal (atm)	Pressão de Ruptura Nominal (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Descrição dos Componentes de Medicamento

A Rapamicina é um produto de lactona macrocíclica da bactéria do solo *Streptomyces hygroscopicus*. A sua fórmula molecular é C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> e o seu peso molecular é de 914,2g/mol. O nome químico da rapamicina é (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaazaciclohentriacontina-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentona.

##### COMO O PRODUTO É FORNECIDO

O SISTEMA Coracto™ de Administração por Stent Coronário de Eluição de Rapamicina é fornecido com Instruções de Uso únicas (IFU) em cada caixa de embalagens.

**Estéril:** O dispositivo é esterilizado com Óxido de Etileno. A bolsa exterior em folha é destinada apenas a proporcionar proteção contra a luz e a humidade (um pequeno pacote de papel contendo um agente desumidificante (gel de sílica) é incluído para absorção de humidade residual). O conteúdo da embalagem estéril colocada dentro da bolsa de folha é esterilizado. Eliminar o saquinho de gel de sílica juntamente com a embalagem.

**Uso único:** Este dispositivo é apenas para uma utilização. Não volta a esterilizar. Não usar se a embalagem estiver aberta ou danificada.

**Armazenagem:** Armazenar em local seco, protegido da luz e fresco. Proteger da luz. Não remover da caixa até estar pronto para usar.

Armazenar a 24° C, com variação permitida entre 10 e 30° C.

### INDICAÇÕES

Pacientes que tenham doença coronária isquémica sintomática associada com lesões estenóticas ouestenóticas (<30 mm) nas artérias coronárias (com diâmetro de referência de vaso de 2,5 mm a 4,0 mm) e que sejam elegíveis para procedimentos PTCA (Angioplastia Transluminal Percutânea Coronária).

### CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes em quem a terapia antiplaquetária e/ou anticoagulação seja contraindicada.
- Pacientes que se considere terem lesão que impeça inflação completa de um balão de angioplastia ou colocação devida do stent ou sistema de libertação.
- Pacientes com hipersensibilidade ou contraindicado ao sirolimus (rapamicina) ou aos compostos estruturalmente relacionados zotarolimus, everolimus, tacrolimus ou drogas semelhantes, ou a qualquer análogo ou derivado.
- Pacientes com alergia conhecida a meios de contraste ou metálicos.

### AVISOS

- O produto deve ser apenas usado por médicos experientes que tenham tido formação adequada para técnicas de intervenção coronária percutânea.
- O procedimento só deve ser executado em hospitais onde possa ser rapidamente executada cirurgia coronária de revascularização por bypass arterial de emergência, no caso de complicações potencialmente lesivas ou com risco de vida.
- É necessária seleção judiciosa de pacientes em caso de trombose, complicações vasculares e/ou risco de eventos de hemorragia.
- Antes de usar o produto, ler todas as instruções de uso cuidadosamente antes do procedimento.
- Não usar o produto quando a integridade da embalagem esterilizada tenha sido comprometida ou se o dispositivo parecer danificado ou manuseado.
- Não usar o produto após a data de validade.
- Não reutilizar, reprocessar ou voltar a esterilizar. Isso afetaria o desempenho do produto. O produto pode não suportar os esforços de reutilização. A limpeza ou reprocessamento dos componentes de cateter expostos a materiais biológicos podem resultar em efeitos adversos do dispositivo quando usado.
- Uma terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária deve ser aplicada aos pacientes. Em caso de terapia médica desadequada, pode ocorrer trombose por stent.
- Ao implantar stents sobrepostos, usar stents do mesmo material, para prevenir a possibilidade de corrosão do metal.
- As pessoas alérgicas a aço inoxidável podem sofrer de reação alérgica após o implante.
- Caso seja sentida qualquer resistência a qualquer momento durante quer o acesso à lesão, quer durante a remoção do sistema de libertação pós-implantação do stent, todo o sistema deve ser removido como uma única unidade.
- O CORACTO™ Stent atinge o diâmetro de dilatação nominal quando o balão de libertação do sistema está inflado a uma pressão de 8 bar. O balão do sistema de libertação não deve ser inflado a pressões tão altas que dilatem o stent em mais do que o diâmetro do lúmen pretendido do vaso, ou a pressões que excedam a pressão máxima predeterminada.
- Após a utilização, este produto pode ser um risco biológico potencial. O manuseamento e eliminação dos produtos devem ser feitos de acordo com as práticas médicas aceites e com as leis e regulamentos locais aplicáveis. A Alvimedica não será responsável

por riscos biológicos e/ou outros problemas que possam resultar de manuseamento incorreto e/ou eliminação dos produtos.

#### PRECAUÇÕES

- Não remova o stent do sistema de libertação. Este stent não pode ser removido e colocado noutra cateter de balão para instalação.
- Em caso de qualquer compromisso da legibilidade da etiqueta que afete a devida identificação do produto, recomenda-se a não utilização do dispositivo.
- Não expor a luz por tempo excessivo.
- Manter o produto num local fresco, seco e escuro.
- Não exceder a Taxa de Pressão de Rutura (RBP) conforme indicada na etiqueta do produto ao inflar o balão. Isso poderia levar a complicações graves, como disseção, perfuração, danos da íntima, trombose, isquemia miocárdica, intervenção cirúrgica adicional, enfarte de miocárdio, arritmia, embolismo de stent, oclusão total da artéria coronária e morte.
- Não expandir o stent se não estiver devidamente posicionado no vaso.
- A expansão incompleta do stent pode causar complicações de procedimento resultantes em lesão do paciente.
- Não remover o stent do seu sistema de libertação, uma vez que a remoção pode danificar o stent e/ou levar a embolia do stent. O sistema de libertação por stent coronário é usado como uma única unidade.
- Nunca avançar ou retrair o dispositivo contra resistências desconhecidas, porque isso poderia causar traumas dos tecidos ou danos no dispositivo. Se for sentida resistência invulgar a qualquer momento durante o acesso à lesão antes da implementação do stent, o sistema de stent e cateter guia devem ser removidos como uma unidade única.
- Assegurar que o balão está completamente insuflado antes de retirar o cateter do balão da área de tratamento. O procedimento completo deve ser executado sob imagiologia fluoroscópica de alta qualidade. Se a localização do stent não puder ser verificada, não expandir o stent.
- Durante o procedimento, deve ser fornecida adequada terapia anticoagulante e vasodilatadora coronária ao paciente, conforme necessário. A terapia anticoagulante deve ser ministrada de acordo com as linhas de orientação médicas correntes e continuada por um período de tempo a ser determinado pelo médico após o procedimento.
- A colocação do stent tem potencial para comprometer a permeabilidade do ramo lateral.
- Ao tratar múltiplas lesões, a lesão distal deve ser primeiramente sujeita a stent, seguida da aplicação do stent à lesão proximal. Esta técnica alivia a necessidade de cruzar o stent proximal na colocação do stent distal e reduz as alterações para desalocamento.
- Não usar ar ou qualquer meio gasoso para inflar o balão.
- Não usar materiais de contraste como Etiodol ou Lipiodol.
- Não expor o sistema de distribuição a solventes orgânicos (p.ex., álcool, etc.).
- Recomenda-se remover a etiqueta removível para fins de acompanhamento antes da eliminação da embalagem.
- Deve ser tomado cuidado ao cruzar um stent recentemente instalado com uma sonda intravascular (IVUS), fio-guia coronário ou cateter de balão, para evitar alterar a colocação do stent, sua oposição e/ou geometria.
- Após a utilização, este produto pode ser um risco biológico potencial. O manuseamento e eliminação dos produtos devem ser feitos de acordo com as práticas médicas aceites e com as leis e regulamentos locais aplicáveis. O manuseamento e eliminação dos produtos não é responsabilidade da Alvimedica.

#### SEGURANÇA MRI

Testes não clínicos demonstraram que o Stent é condicional a RM. Os pacientes podem ser submetidos a scan em segurança nas seguintes condições:

- Campo magnético estático de 1,5 Tesla (1,5T) ou 3,0-Tesla (3,0T).
- Campo de gradiente espacial máximo menor ou igual a 10T/m.
- Modo de operação normal: Taxa máxima de absorção específica de corpo inteiro (SAR) de :
  - 2,0 W/kg por 15 minutos de scanning em modo de operação normal 1,5T.
  - 2,0 W/kg por 15 minutos de scanning em modo de operação normal 3,0T.

#### Aquecimento 3.0 T RF

Em testes não clínicos com excitação de corpo da bobina, o Stent produziu uma subida de temperatura diferencial máxima de 1,3°C quando exposto a uma taxa máxima de absorção específica (SAR) de 3,4 W/kg por 15 minutos de scanning num sistema 3.0T MR (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A software, Munique, Alemanha). O escalamento da SAR e do aquecimento observado indica que SAR de 2,0 W/kg deveriam implicar uma subida de temperatura localizada de menos de 1,0°C.

#### Aquecimento 1.5 T RF

Em testes não clínicos com excitação de corpo da bobina, o Stent produziu uma subida de temperatura diferencial máxima de 1,1°C quando exposto a uma taxa máxima de absorção específica (SAR) de 1,4 W/kg por 15 minutos de scanning num sistema 1,5 MR (Siemens Espree, SYNGO MR B17 software, Munique, Alemanha). O escalamento da SAR e do aquecimento observado indica que SAR de 2,0 W/kg deveriam implicar uma subida de temperatura localizada de menos de 2,0°C.

**Cuidado:** O comportamento de aquecimento RF não entra em escala com a força de campo estático. Dispositivos que não mostrem aquecimento detetável num campo de força podem mostrar valores elevados de aquecimento localizado noutra campo de força.

#### Artefacto RM

A qualidade de imagem de RM pode ser comprometida se a área de interesse for a mesma ou relativamente próxima da posição do dispositivo, e pode ser necessário otimizar os parâmetros de imagiologia RM. A forma dos artefactos esperados segue o contorno aproximado do dispositivo e estendida radialmente até 0,8 cm do implante. Quando o dispositivo é visto em imagiologia com as seqüências prescritas no padrão, o lúmen de stent não pode ser visualizado.

#### INFORMAÇÃO DE MEDICAMENTO

##### Mecanismo de Ação

A rapamicina pode atuar como agente citostático, bloqueando a proliferação celular desde cedo no ciclo celular (fase G1) e devolvendo às células o seu estado de repouso. A rapamicina começa por ligar uma ciclofilina FKBP12, e este complexo liga e inibe a função de mTOR (alvo mamífero da rapamicina), uma quinase treonina serina que possui papéis como crescimento celular, proliferação e sobrevivência. O mTOR atua como controlador central, regulando a iniciação de translação através do fator de iniciação eucariótico 4E, e caminho de quinase ribossomático p70 S6.

##### Metabolismo

A rapamicina é extensamente metabolizada pelo sistema hepático CYP3A4 e é também um substrato da bomba p-glicoproteína da parede intestinal. A absorção da rapamicina é afetada por ambos

estes caminhos e demonstra ampla variabilidade inter-paciente. A maioria dos sete metabólitos forma-se por via da O-demetilação ou hidroxilação. Os metabólitos representam menos de 10% da atividade imunodepressora da rapamicina. Estes metabólitos são excretados na bília e nas fezes. A semivida da rapamicina varia entre 57 e 62 horas, o que torna uma dose diária praticável. Os estudos farmacológicos revelaram que os níveis de plasma acima de 15 ng/mL são facilmente atingíveis e foram bem tolerados em pacientes tratados com rapamicina. No entanto, dado que a rapamicina é muito solúvel em lípidos, quase nenhum medicamento é libertado na corrente sanguínea durante a colocação do stent no local da lesão e após a implantação do stent o gradiente de difusão favorece a eluição no tecido, limitando mais uma vez as quantidades de rapamicina em circulação.

#### Interações Medicamentosas na Sequência de Administração Oral de Rapamicina

Os estudos de interações medicamentosas não foram feitos com o Sistema de Libertação de Stent Coronário de Eluição de Rapamicina CORACTO™. A rapamicina é extensamente metabolizada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) na parede intestinal e no fígado e sofre efluxo de enterócitos do intestino delgado por P-glicoproteína (P-gp). Assim, a absorção e subsequente eliminação da rapamicina sistemicamente absorvida pode ser influenciada por medicamentos que afetem estas proteínas. Os inibidores de CYP3A4 e P-gp podem aumentar os níveis de rapamicina, enquanto os indutores de CYP3A4 e P-gp podem reduzir os níveis de rapamicina. A interação farmacocinética entre a rapamicina oralmente administrada e os medicamentos concomitantemente administrados é discutida abaixo. Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas com outras drogas que não as descritas abaixo.

##### • Cetoconazole

A administração de múltiplas doses de cetoconazole afetou significativamente a taxa e extensão da absorção e exposição da rapamicina após administração de uma fórmula oral de rapamicina, conforme refletido nos aumentos de rapamicina  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , e AUC de 4,3-vezes, 38%, e 10,9-vezes, respetivamente. No entanto, o terminal t1/2 de rapamicina não foi alterado. A rapamicina em dose única não afetou as concentrações de estado firme de cetconazole no plasma em 12 horas. Recomenda-se que a solução oral e comprimidos orais de rapamicina não sejam administradas com cetoconazole.

##### • Rifampina

Pré-tratamento de 14 voluntários saudáveis com múltiplas doses de rifampina, 600 mg por dia durante 14 dias, seguidos de uma dose única de 20 mg de rapamicina, aumentou grandemente a eliminação da dose oral de rapamicina em 5,5-vezes (gama = 2,8 a 10), o que representa um decréscimo médio de AUC e  $C_{max}$  de cerca de 82% e 71%, respetivamente. Em pacientes em que a rifampina é indicada, agentes terapêuticos alternativos com menor potencial de indução de enzimas devem ser considerados.

##### • Diltiazema

A administração oral simultânea de 10 mg de uma solução oral de rapamicina e 20 mg de diltiazema a 18 voluntários saudáveis afetou significativamente a biodisponibilidade da rapamicina. O  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , e AUC da Rapamicina aumentaram 1,4, 1,3, e 1,6 vezes, respetivamente. A rapamicina não afetou a farmacocinética do diltiazema nem os seus metabólitos desacetildiltiazema e desmetildiltiazema.

##### • Ciclosporina

As interações farmacocinéticas de dose única entre a ciclosporina e a rapamicina foram investigadas para duas fórmulas orais de rapamicina

em estudos usando 24 voluntários saudáveis. Comparando com os resultados obtidos quando a rapamicina oral foi administrada sozinha, a administração oral de 10 mg de rapamicina 4 horas depois de uma dose única de 300 mg de ciclosporina em cápsulas de gelatina aumentou o AUC médio da rapamicina em 33% a 80% e aumentou o C<sub>max</sub> médio da rapamicina em 33% a 58%, dependendo da formulação de sirolimus. A semivida da rapamicina não foi significativamente afetada. O AUC médio e C<sub>max</sub> médio da ciclosporina não foram significativamente afetados.

• **Medicamentos que podem ser coadministrados sem ajuste de dose**

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas medicamento-medicamento em estudos dos medicamentos listados abaixo em conjunto com a rapamicina oralmente administrada. A rapamicina e estes medicamentos podem ser coadministrados sem ajuste de doses.

- Aciclovir
- Digoxina
- Gliburida
- Nifedipina
- Norgestrel/etinil estradiol
- Prednisolona
- Sulfametoxazole/trimetoprima

• **Outras interações com medicamentos**

Os medicamentos que podem aumentar as concentrações de rapamicina no sangue incluem:

- Bloqueadores de canal de cálcio: nicardipina, verapamil
- Agentes antifúngicos: clotrimazole, fluconazole, itraconazole
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina
- Agentes procinéticos gastrointestinais: cisapride, metoclopramide
- Outros medicamentos: bromocriptina, cimetidina, danazole, inibidores de protease-HIV (p.ex., ritonavir, indinavir)

Os medicamentos que podem diminuir os níveis de rapamicina incluem:

- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- Antibióticos: rifabutina, rifampina

Estas listas não são exaustivas.

Deve ser tomado cuidado quando medicamentos ou outras substâncias que sejam metabolizados por CYP3A4 forem administrados concomitantemente com a implantação de Stents CORACTO™.

• **Sumo de toranja:**

O sumo de toranja reduz o metabolismo mediado CYP3A4 da rapamicina.

• **Preparações derivada de plantas:**

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) induz CYP3A4 e P-glicoproteína. Dado que a rapamicina é um substrato de citocroma CYP3A4 e P-glicoproteína, há a possibilidade de que o uso de hiperico em pacientes que recebam Stents CORACTO™ possa resultar em níveis reduzidos de rapamicina.

• **Vacinação**

Os imunodepressores podem afetar a resposta a vacinação. As vacinações podem, por isso, ser menos eficazes durante algum tempo após receber um Stent CORACTO™. O uso de vacinas vivas deve ser evitado; as vacinas vivas podem incluir, sem limitação, o sarampo, a papeira, a rubéola, a pólio oral, BCG, febre-amarela, varicela e tifoide

TY21.

• **Interações de teste de laboratório de medicamento**

Não houve estudos sobre as interações da rapamicina em testes de laboratório clínico geralmente usados .

**Mutagenicidade, Carcinogenicidade e Toxicologia Reprodutiva**

A genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva dos Stents CORACTO™ não foram avaliadas. Contudo, a genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva da rapamicina foram investigadas em células bacterianas e de mamíferos in vitro e em animais in vivo.

A rapamicina não se mostrou genotóxica no ensaio de mutação bacterial reversa in vitro, no ensaio de aberração celular cromossômica das células ovárias do porquinho-da-índia, no ensaio de mutação para dante das células de linfoma do rato, ou no ensaio de micronúcleo in vivo no rato.

Eventos Potencialmente Adversos Relacionados com a Rapamicina (Após Administração Oral)

- Exames de função hepática anormais
- Anemia
- Artralgias
- Diarreia
- Hipercolesterolemia
- Hipersensibilidade, incluindo reações de tipo anafilático/ anafilactoide
- Hipertrigliceridemia
- Hipocalcemia
- Infecções
- Doença pulmonar intersticial
- Leucopenia
- Linfoma e outras malignidades
- Trombocitopenia.

**EVENTOS POTENCIALMENTE ADVERSOS**

- Intervenção adicional (intervenção percutânea, cirúrgica (CABG de emergência)
- Reações alérgicas ou medicamentosas a agentes antiplaquetas / agentes anticoagulantes / meio de contraste / material de stent
- Arritmia
- Tamponamento cardíaco
- Danos da íntima saudável
- Morte
- Dissecção
- Embolismo (ar)
- Hemorragia/sangramento
- Hematoma
- Infecção
- Enfarte de miocárdio
- Isquemia miocárdica
- Perfuração
- Pseudoaneurisma
- Restenose (requerendo ou não reintervenção)
- Embolismo de stent
- Trombose de Stent (incluindo tardia e muito tardia)
- Acidente vascular
- Trombose
- Oclusão total da artéria coronária
- Espasmo de vaso

**INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Materiais requeridos (Nota: estes materiais não estão incluídos na embalagem do produto)

MATERIAL
Cateter guia adequado
Seringas 10 a 20 cc
Linha guia 0,014"
salina estéril heparinizada
Bainha introdutora
Válvula hemostática rotativa
Contraste diluído 1:1 com salino normal
Dispositivo de inflação
Torneira de 3 vias
Medicação anticoagulação e antiplaquetária adequada

**A. PREPARAÇÃO**

1. Inspecionar a embalagem do produto para verificar existência de danos da embalagem e da barreira de esterilidade.

**Notas:**

- Não usar o dispositivo caso a esterilidade da embalagem interior esteja comprometida, se a embalagem estiver danificada ou a etiquetagem do produto esteja incompleta.
- Antes de iniciar o procedimento, preparar o dispositivo de inflação de acordo com as Instruções de Uso

2. Remover cuidadosamente o sistema de liberação da tubagem protetora.

3. Assegurar-se de que o diâmetro e comprimento do stent são adequados de acordo com o vaso a tratar.

**Nota:** As dimensões corretas do stent são importantes para o stenting com sucesso. Em geral, as dimensões do stent devem ser escolhidas para estar de acordo com o diâmetro do vaso de referência e para corresponder à extensão da lesão. É preferível que o stent seja ligeiramente maior do que menor.

4. Remover suavemente o produto da embalagem e inspecionar cuidadosamente para ver se há vincos, torceduras ou qualquer tipo de danos. Evitar contacto com quaisquer superfícies estranhas antes de usar no paciente, para manter a esterilidade do produto.
5. Com a ponta para baixo, orientar o sistema de liberação de stent verticalmente. Examinar o produto e garantir que o stent esteja centrado entre marcadores de ouro rádio-opacos.

**Notas:**

- Quaisquer danos ao sistema de liberação podem diminuir as características de desempenho desejadas.
  - Não usar se forem notados quaisquer defeitos.
  - Não tocar ou manusear o stent para evitar danos ou deslocação do stent.
6. Preparar o dispositivo de inflação com meio de contraste diluído.
  7. Encher a seringa de 20 cc com solução salina. Despejar cuidadosamente o lúmen de linha de orientação de forma rotineira.
  8. Ligar o dispositivo de inflação a uma torneira e depois ligar a torneira à porta de inflação. Assegurar-se de que os componentes estão devidamente ligados. Preparar o dispositivo de inflação de acordo com as indicações do fabricante.
  9. Após aplicação do stent na devida posição na lesão alvo, abrir a torneira para o sistema de liberação e puxar negativamente até retirar o ar do lúmen de inflação do sistema de liberação e

## MAGYAR

### CORACTO™ RAPAMICIN-KIBOCSÁTÓ SZÍVKOSZORÚÉR STENT FELHELYEZŐ RENDSZER

Használat előtt minden utasítást figyelmesen olvasson el. Tartson figyelemmel minden figyelmeztetést és óvintézkedést. Ezek elmulasztása szövődményeket okozhat.

#### AZ ESZKÖZ LEÍRÁSA

##### 1. A Coracto™ rapamicin-kibocsátó szívkoszorúér stent felhelyező rendszer tartalmazza:

A CORACTO™ szívkoszorúér stent rendszer egyszeri használatú, etilén-oxidál sterilizált termék, egy felhelyező rendszer, amelyben egy PTCA ballon katéterre (MonoRail) egy ballonos-tágítható szívkoszorúér drótháló van felszerelve. A stent 316LVM orvosi minőségű rozsdamentes acélből készül. A stentek több méretben is elérhetőek, mint például 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm és különböző átmérőkre bővíthetőek, pl. 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm, és 4,0 mm. A vezetőhuzal maximális átmérője 0,036 mm, ez a méret a legmegfelelőbb ennek a rendszernek. A stent bevonata a rapamicin nevű aktív hatóanyagból és az inaktív PLGA (poli D kopolimer, L-tejsav-glikolsav-sav 50:50 arányban) összetevőből áll. A hatóanyag mennyisége 1,7 µg rapamicin/mm<sup>2</sup> a stent teljes felületén.

Stent belső átmérője (mm)	Stent hosszúsága (mm)	Minimális vezető katéter megegyezés ID	Nominális nyomás (atm)	Nyomás RBP (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Gyógyszer alkotóelem leírása

A Rapamicin a talajbaktérium *Streptomyces hygroscopicus* makrociklusos laktón terméke. Molekuláris képlete a következő  $C_{34}H_{59}NO_{13}$  és molekuláris súlya 914,2g/mol. A rapamicin kémiai neve (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-2-3,27-epoxy-3H-pyridin[2,1-c][1,4]oxazacyclohentacontin-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

##### A TERMÉK KISZERELÉSE

A Coracto™ rapamicin-kibocsátó szívkoszorúér stent felhelyező rendszer minden doboza tartalmaz egyedi Használati utasítást (IFU). **Steril:** A termék etilén-oxidál sterilizált. A külső fólia csak arra szolgál, hogy fénytől és nedvességtől védje a terméket (binnen található egy kis papírcsomag szilika, mely felszívja a maradék nedvességet). A fóliákban elhelyezett csomagolással együtt történik.

**Egyszeri használatú:** Ez a termék egyszeri használatú. Ne sterilizálja újra. Ne használja, ha a csomag nyitott vagy sérült.

**Tárolás:** Száraz, sötét és hűvös helyen tárolandó. Fénytől védve. Csak használatkor távolítsa el a csomagolást. 25 C fokon tárolandó; 10-30 C fok közötti intervallumban is használható.

##### UTASÍTÁSOK

Olyan betegeknek ajánlott, akik tünetekkel járó ischaemiás szívbetegségben szenvednek, asszociálva a szívkoszorúérnek (referencia ér átmérője 2,5 mm és 4,0 mm) beszűkült vagy restenotikus elváltozásával (≤30 mm) és akik jogosultak a PTCA (perkután transzluminális koszorúér plasztika) eljárásokra is.

depos soltar na posição neutra.

#### Notas:

- Não usar ar ou qualquer meio gasoso para inflar o balão.
- Não exercer pressão negativa no sistema de liberação por stent antes de colocar o stent na lesão alvo.

10. O procedimento (passo 9) pode ser repetido 2 a 3 vezes para eliminar completamente o ar do sistema de liberação de stent.

#### Notas:

- O mesmo procedimento pode ser feito com uma seringa em vez do dispositivo de inflação.
- Não aplicar pressão negativa ao sistema com o dispositivo de inflação enquanto se introduzir o sistema de liberação no vaso. Isso poderia provocar deslocação do stent.

11. Assegurar-se da estabilidade da bainha do cateter introdutor/guia.

balão. A deflação do balão deve ser confirmada pela ausência de contraste dentro do balão.

2. Abrir completamente a válvula rotativa hemostática.
3. Retirar muito lentamente o balão do stent, mantendo pressão negativa para retirar suavemente o balão do stent.
4. Depois de o balão ter sido completamente deflacionado, retirar cuidadosamente o sistema de liberação do cateter guia sob fluoroscopia mentando ao mesmo tempo o fio guia posicionado.
5. Apertar a válvula rotativa hemostática.

**Nota:** Se qualquer resistência invulgar for sentida ao retirar o sistema de liberação, o sistema de liberação de stent e o cateter guia devem ser removidos como uma única unidade. Isto deverá ser feito sob visualização direta por fluoroscopia.

6. Repetir a imagiologia angiográfica para avaliar a área do stent. Se o stent estiver subdilataado, posicionar cuidadosamente o sistema de liberação original ou outro cateter com diâmetro adequado e repetir os passos anteriores para expandir o stent até ao diâmetro requerido.

Os métodos de remoção de stent (uso de fios adicionais, laços e/ou fórceps) podem resultar em trauma adicional do vaso coronário e/ou local de acesso vascular. As complicações podem incluir hemorragia, hematoma ou pseudoaneurisma.

#### CONDIÇÕES DE GARANTIA

A Alvimedica garante que foram tidos os cuidados razoáveis no projeto e fabrico deste instrumento. Devido a variações biológicas entre indivíduos, nenhum produto é 100% eficaz em todos os casos. Assim, e uma vez que a Alvimedica não tem controlo sobre as condições em que o produto é usado após a venda, sobre a seleção de pacientes e sobre os métodos de aplicação, a Alvimedica recusa quaisquer garantias em relação ao produto, expressas ou implícitas, incluindo, mas sem limitação, as de comercialização, adequação para um determinado fim. A Alvimedica não é diretamente nem indiretamente responsável por qualquer lesão ou dano ou prejuízo de qualquer pessoa resultante do mau uso do produto, nem será responsável ou responderá, direta ou indiretamente, por qualquer dano, lesão ou prejuízo que possa resultar da reutilização ou re-esterilização.

#### PROTEÇÃO DE PROPRIEDADE INTELECTUAL

Todas as marcas registadas, logótipos, invenções, know-how, tecnologias, informações proprietárias e outros direitos de propriedade deste produto pertencem unicamente à Alvimedica. A Alvimedica reserva-se todos os direitos de demandar, processar, procurar compensação perante as autoridades judiciais em caso de violação relativamente a qualquer uso não autorizado ou mau uso da propriedade intelectual ou retroengenharia relacionados com o produto.

## B. PROCEDIMENTO DE LIBERTAÇÃO E ASSENTAMENTO

1. Prepara o local de acesso vascular de acordo com as práticas padrão de PTCA.
2. É altamente recomendado pré-dilatar a lesão com um cateter PTCA.
3. Avançar o sistema de liberação de stent ao longo do fio guia (diá. máx. 0,014") através da válvula hemostática. A válvula hemostática deve estar completamente aberta enquanto o produto é inserido.

**Nota:** Se for encontrada alguma resistência, não forçar a passagem, uma vez que isso pode causar danos no stent ou desalojamento do stent do balão. Assegurar-se de que o cateter guia esteja na posição correta e de que a ponta esteja estacionária.

4. Avançar o sistema de liberação do stent sob visualização fluoroscópica direta.
5. Posicionar o stent ao longo da lesão usando os marcadores proximais e distais rádio-opacos do balão como ponto de referência.
6. Para expandir o stent, inflar suavemente o balão até ao diâmetro alvo do vaso. Seguir a etiqueta do produto quanto à pressão adequada de inflação. A visualização fluoroscópica durante a expansão do stent deve ser usada para avaliar adequadamente o diâmetro ótimo do stent em comparação com o vaso. A expansão ótima e dimensionamento adequado requerem que o stent esteja em contacto pleno com a parede arterial.

#### Notas:

- A expansão do stent não deve ser empreendida se a posição do stent não for ótima. Não exceder a Pressão de Ruptura Nominal, conforme indicada na etiqueta. Sobreexpansão ou subexpansão do stent podem levar a várias complicações.
- Não expandir o stent para além da tabela de conformidade fornecida na etiqueta.
- Caso seja sentida qualquer resistência a qualquer momento durante quer o acesso à lesão, quer durante a remoção do sistema de liberação pós-implantação do stent, todo o sistema deve ser removido como uma única unidade.
- 7. Apertar a válvula rotativa hemostática.

## C. PROCEDIMENTO DE INSTALAÇÃO E REMOÇÃO

1. Desinflar o balão exercendo pressão negativa no dispositivo de inflação. Dar o tempo adequado para a deflação completa do

## ELLENJAVALLATOK

- Betegek, akiknek ellenjavallott a vérlemezke-gátló és / vagy véralvadástgátló kezelése.
- Betegek, akiknél feltehetően elváltások találhatóak, amelyek megakadályozzák az angioplasztika ballon teljes infúcióját vagy a stent rendszer megfelelő elhelyezését.
- Betegek, akik érzékenyek, vagy akiknek ellenjavallott a sirolimus (rapamycin) vagy szerkezetileg kapcsolódó vegyület típusok, mint zotarolimus, everolimus, tacrolimus, vagy hasonló gyógyszerek, vagy bármilyen analógia vagy származéka.
- Betegek, akiknél fém vagy kontrasztanyag allergia ismert.

## FIGYELMEZTETÉSEK

- A terméket csak tapasztalt orvosok használhatják, akik megfelelő percután koszorúér beavatkozás technikai képzésben részesültek.
- A beavatkozást csak kórházakban kell elvégezni, ahol sürgősségi coronaria bypass műtétet lehet elvégezni, káros vagy életveszélyes szövődmények kialakulása esetében.
- A betegek megfontolt kiválasztása szükséges, különféle trombózis, érrendszeri és/vagy vérzéses kockázatok elkerülése érdekében.
- Beavatkozás előtt alaposan olvassa el az összes használati utasítást.
- Ne használja a terméket, ha ennek a steril csomagolás megsérült, vagy ha a termék sérült vagy eltört.
- Ne használja a terméket, ha szavatossági ideje lejárt.
- Ne használja újra, ne dolgozza fel újra, ne sterilizálja újra. Ez hatással lesz a teljesítményre, a termék nem lesz képes teljesíteni újrahasonosított formában. A katéter alkatrészeinek biológiai anyagának tisztítása vagy újrafeldolgozása káros hatással lehet az egészségre, ha a készülék használatra kerül.
- Megfelelő antikoaguláns és/vagy vérlemezke-gátló terápiát kell alkalmazni. Nem megfelelő orvosi terápia esetében trombózis szűküllet alakulhat ki.
- Egymást átfedő stentek beültetése esetében, használjon ugyanolyan anyagból készült terméket, hogy megakadályozza a fém korrozóját.
- A rozsdamentes acéla allergiás betegek allergiás reakcióit válthatnak ki.
- Ha bármilyen ellenállás észlel az elváltózás eltávolításának vagy az implantátum beültetésének bármely fázisában, az egész rendszert egy egységként kell eltávolítani.
- A CORACTO™ Stent eléri nominális kitágult átmérőjét, amikor a rendszer ballon 8 bar nyomással rendelkezik. Az felhelyező rendszert nem kell nagyobb nyomással felfújni, mint a kezelésre szánt véredény átmérőjének nagysága vagy nagyobb nyomással, mint a meghatározott maximális nyomás.
- Használat után a termék potenciális biológiai veszély lehet. A termék kezelése és ártalmatlanítása az elfogadott orvosi gyakorlatokkal és az erre vonatkozó helyi törvényekkel és rendeletekkel összhangban kell történnie. Alvimedica nem felelős olyan veszélyek és/vagy egyéb problémák miatt, amelyek a termék helytelen kezeléséből és/vagy ártalmatlanításából erednek.

## ÖVINTÉZKEDÉSEK

- Ne távolítsa el a stentet a felhelyező rendszerből. Ez a termék nem helyettesíthető és nem tehető át más katéterre, áthelyezés céljából.
- Ha a címkének teljes olvashatóságát valami akadályozza, amely befolyásolja a termék helyes azonosítását, akkor ajánlott, hogy ne használja a készüléket.
- Ne tegye ki fényre tűzolt mennyiségű időre.
- Tárolja száraz, hűvös és sötét helyen.
- Ne haladjon meg a címkén feltüntetett ballon nyomást, az RBP-t. Súlyos károkat okozhat: disszekció, perforáció, belső károk,

trombózis, miokardiális iszkémia, további sebészeti beavatkozások, miokardiális infarktus, aritmia, stent embólia, a koszorúér teljes elzáródása és halál.

- Ne távolítsa ki a stentet, ha ez nincs megfelelően elhelyezve a véredényben.
- A stent részleges tágtítása procedurális komplikációkat okozhat, melyek ártalmasak a betegre nézve.
- Ne távolítsa el a stentet a felhelyező rendszerből, ez súlyos stent embolizációhoz vezethet. A szívkoszorúér stent felhelyező rendszer egységes terméként használandó.
- Ne nyomja vagy húzza a készüléket ismeretlen ellenállás felé, ez szöveti traumákat vagy az eszköz károsodását idézheti elő. Ha a stent implantátum folyamata alatt bármikor szokatlan ellenállást észlel, egységesen egyszerre távolítsa el az irányító katétert és a stent felhelyező rendszert.
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a ballon teljesen leereszkedett mielőtt visszavonná a katétert a kezelt területről. A teljes eljárást ajánlott jó minőségű átvilágítás és képzeltetés alatt végezni. Ha a stent helyét nem lehet megvizsgálni, ne tágtítsa a készüléket.
- Szükség esetén, az eljárás során megfelelő antikoaguláns és koszorúér-tágtító kezelést kell adni a betegnek. A véralvadástgátló terápiát a megfelelő orvosi utasítások szerint kell alkalmazni, és az eljárást követő időszakban is majd orvosi felügyelet alatt folytatni kell.
- A stent elhelyezése potenciálisan megakadályozhatja a mellékág átjárhatóságát.
- Többesrörös elváltozások kezelése esetében, a stentet először a legtovábbi elváltozásra kell helyezni, aztán majd a legközelebbit. Ez a technika csökkenti a közeli stent átépítésének szükségességét és ugyanakkor csökkenti a kimozdulás esélyét is.
- A ballon felfújásakor ne használjon levegőt vagy más gáz halmazállapotú közeget.
- Ne használjon Ethiodol vagy Lipiodol kontrasztanyagokat.
- A felhelyező rendszert ne tegye ki szerves oldószereknek (pl. alkohol).
- Javasolt, hogy a lehúzóató címkéket nyomom követhetőség céljából, megsemmisítés előtt távolítsa el.
- Különleges vigyázzal kell kezelni az intravasculáris ultrahangot (IVUS), a szívkoszorúér vezetőhuzalt vagy a ballon katétert, hogy elkerülhető legyen a stent helyének, elhelyezkedésének és geometriájának megzavarása.
- Használat után a termék potenciális biológiai veszély lehet. A termék kezelése és ártalmatlanítása az elfogadott orvosi gyakorlatokkal és az erre vonatkozó helyi törvényekkel és rendeletekkel összhangban kell történnie. Alvimedica nem felelős a termék kezeléséért és ártalmatlanításáért.

## MRI BIZTONSÁG

Nem klinikai tesztek bizonyították, hogy a stent MR feltételes. A betegeket biztonságosan lehet szkennelés alá vetni, a következő feltételeknek megfelelően:

- Statikus mágneses tér 1.5-Tesla (1.5T) vagy 3.0-Tesla (3.0T).
- Maximális térbeli gradiens mezője egyenlő vagy kisebb 10T/m-nél.
- Normális üzemmód: Maximális teljes testen jellemző abszorpciósi ráta (SAR):
  - 2.0 W/kg 15 perc normális üzemmódban való szkennelés 1.5T-nál.
  - 2.0 W/kg 15 perc normális üzemmódban való szkennelés 3.0T-nál.

## 3.0 T RF felmelegedés

Nem klinikai tesztek bizonyították, hogy a stent használata egy maximális 1.3°C hőemelkedést idéz elő, amikor a maximális testen jellemző abszorpciósi ráta (SAR) 3.4 W/kg 15 perc szkennelés 3.0T MR alatt

történik (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A szoftver, München, Németország). A SAR méretezése és a megfigyelt hőemelkedés arra utal, hogy a 2.0 W/kg SAR várható, hogy a lokalizált hőmérséklet kisebb legyen, mint 1.0°C.

## 1.5 T RF felmelegedés

Nem klinikai tesztek bizonyították, hogy a stent használata egy maximális 1.1°C hőemelkedést idéz elő, amikor a maximális testen jellemző abszorpciósi ráta (SAR) 1.4 W/kg 15 perc szkennelés 1.5T MR alatt történik (Siemens Espree, SYNGO MR B17 szoftver, München, Németország). A SAR méretezése és a megfigyelt hőemelkedés arra utal, hogy a 2.0 W/kg SAR várható, hogy a lokalizált hőmérséklet kisebb legyen, mint 2.0°C.

**Figyelem:** Az RF hő emelő magatartás nem skálázható a statikus mágneses tér erősségével. Készülékek, amelyek nem mutatnak érzékelhető hőemelkedést egy térorösségben, másol érzékelhetnek magas lokalizált hő emelő értékeket.

## MR Képzeltetés

Az MR képzeltetés romolhat, ha az érdeklődési terület ugyanaz, vagy nagyon közel áll a készülék elhelyezkedésével, így szükséges lehet az MR képzeltetés paramétereinek optimalizálása. A képzeltetés formája a megközelíthető kontúr követi, és kivételként az implantátumtól számított 0.8 cm átmérő távolságra. Amikor a készülék megalkotja a képet, a szabványos szerint előírt szekvenciákban, a stent fényárama nem látható.

## GYÓGYSZER INFORMÁCIÓ

### Hatásmechanizmus

A Rapamicin citosztatikus ágensként működhet, blokkolva a sejtproliferációt már a korai sejtciklusban (G1 fázis) és visszatérve a sejtekhez ezek nyugalmi állapotban. A Rapamicin először megköti a cyclophilin FKBP12, és ez a komplexum kötődik és gátolja az mTOR funkcióját (mammalian target of rapamycin), szerin-treonin-kináz szereppel rendelkezik, ezáltal sejtnövekedést, proliferációt és túlélést idézve elő. Az mTOR központi vezérlőként működik, szabályozva az eukarióta megindítást, a 4E faktort és a riboszóma p70 S6 kináz úronalát.

### Anyagcsere

A Rapamicin nagymértékben a hepatikus CYP3A4 rendszer metabolizálja, és ugyanakkor egy összetevője a p-glikoprotein szivattyúnál a bélfalban. A rapamicin távozása befolyásolja mindkét utat és széleskörű variációkat hoz a betegek között. A hét metabolit többsége O-demetiláció vagy hidroxiláció által keletkezik. A metabolitok teszik ki kevesebb, mint 10%-át a rapamicin immunosuppresszív hatását. Ezeket a metabolitokat az epe és a széklet választja ki. A rapamicin felezési ideje 57-62 órát tart, ami megvalósítja a napi egyszeri adagolás lehetőségét. Farmakológiai tanulmányok kimutatták, hogy 15 ng/mL feletti plazma szint könnyen megvalósítható, és a rapamicinnel kezelt betegek könnyen tolerálják. Azonban, mivel a rapamicin nagyon oldható zsírokban, szinte nincs gyógyszer a véráramlatban a stent elhelyezésekor a laesio helyén és a stent implantáció után sem, a diffúziós gradiens a szövetekben, korlátozva a rapamicin szabad keringését.

### Gyógyszerek kölcsönhatása a rapamicin orális adagolása után

A CORACTO™ rapamicin-kibocsátó szívkoszorúér stent felhelyező rendszeren nem végeztek gyógyszerkölcsönhatásra vonatkozó vizsgálatokat. A rapamicin nagymértékben metabolizálódik a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) által a bélfalban és a májban, és tovább kiáramlik az enterocitákból a vékonybélben a P-glikoprotein (P-gp) által. Ezért a rapamicin felszívódása és az azt követő szisztematikus

kibocsátása befolyásolva van azok a gyógyszerek által, amelyek hatással vannak ezekre a fehérjékre. A CYP3A4 és P-gp gátlók növelhetik a rapamicin szintet, míg a CYP3A4 és P-gp serkentők csökkenthetik a rapamicin szintet. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közötti farmakokinetikai kölcsönhatást a következőkben mutatjuk be. A lent említett gyógyszereken kívül nem végeztek más gyógyszerkölcsönhatásra vizsgálatokat.

#### • Ketokonazol

A többszörös dózisú ketokonazol adagolás jelentősen befolyásolta a felszívódás sebességét és mértékét, és a rapamicin expozíció a rapamicin orális készítmény beadolása után  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  és AUC 4.3-szeresére, 38%, és 10.9-szeresére nőtt. Viszont a 11/2 rapamicin terminál nem változott. Az egyszeri dózisú rapamicin nem volt hatással a stabil állapotú 12 órás ketokonazol plazma koncentrációra. Ajánlott, tehát, hogy a rapamicin orális készítményt és orális tablettákat ne ketokonazol gyógyszerrel alkalmazzák.

#### • Rifampin

14 egészséges önkéntesen végzett többszöri rifampin adagolás, 600 mg naponta, 14 napon át tartó előkezelés során, amit egy egyszeri 20 mg rapamicin dózis követett, jelentősen megnövelte az orális dózisú rapamicin eltávolítását, 5,5-szeresére (hatáskör = 2.8 és 10), ami az AUC és  $C_{max}$  82% és 71% való csökkenését jelentette. Azoknál a betegeknél, ahol ajánlott a rifampin, alacsonyabb enzim induktorok alternatív terápiás szereket kell igénybe venni.

#### • Diltiazem

10 mg rapamicin belsőleges oldat és 120 mg diltiazem egyidejű adagolása jelentősen befolyásolta a rapamicin biológiai hasznosíthatóságát 18 egészséges önkéntes esetében. Rapamicin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  és AUC 1.4-, 1.3-, illetve 1.6-szeresen megemelték. A rapamicin nem befolyásolja sem a diltiazem, sem annak metabolitjait, desacetildiltiazem és desmethylidiltiazem farmakokinetikáját.

#### • Ciklosporin

25 egészséges önkéntes segítségével folytatott tanulmány során vizsgáltuk a ciklosporin és rapamicin közötti, egyszeri adag farmakokinetikai kölcsönhatásait két rapamicin orális készítményen. Az orális rapamicin önmagában történő adagolásának eredményeihez képest, a 300 mg ciklosporin lágy zselatin kapszulát 4 órával követő 10 mg rapamicin szájon át történő adagolása megnövelte az átlagos rapamicin AUC 33% -kal 80%-ra, illetve  $C_{max}$  33% -kal 58%-ra, a sziriolimus készítménytől függően. A rapamicin felezési ideje nem volt jelentős mértékben befolyásolva. A ciklosporin átlagos AUC és átlagos  $C_{max}$  értékei nem voltak jelentős mértékben befolyásolva.

#### • Dózis módosítás nélkül együtt adagolható gyógyszerek

A tanulmányok az orálisan alkalmazott rapamicin és az alábbi gyógyszerek között nem mutattak ki klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszer-interakciókat. A rapamicin és az alábbi gyógyszerek együtt adagolhatóak dózismódosítás nélkül.

- Aciclovir
- Digoxin
- Glyburide
- Nifedipin
- Norgestrel/ethinyl estradiol
- Prednisolon
- Sulfamethoxazole/trimethoprim

#### • Egyéb gyógyszerkölcsönhatások

Gyógyszerek, melyek növelhetik a rapamicin koncentrációját a vérben a következők:

- Kalcium-csatorna blokkolók: nikardipin, verapamil

- Gombaellenes szerek: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Makrolid antibiotikumok: klaritromicin, eritromicin, troleandomicin
- Gyomor-bél prokinetikus szerek: cisaprid, metoklopramid
- Más gyógyszerek: bromocriptin, cimetidin, danazol, HIV-proteázis gátlók (pl., ritonavir, indinavir)

Gyógyszerek, melyek csökkenthetik a rapamicin koncentrációját:

- Antiepileptikus gyógyszerek: karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin
- Antibiotikumok: rifabutín, rifapentín

A listák nem teljes körűek.

Különbös figyelmet kell fordítani abban az esetben, ha a CORACTO™ stent felhelyezésével egyidejűleg olyan gyógyszereket vagy anyagokat alkalmaznak, melyeket a CYP3A4 metabolizál.

#### • Grépfűtél:

A grépfűtél csökkenti a rapamicin CYP3A4 által közvetített metabolizmust.

#### • Növényi készítmények:

Az orbáncfű (Hypericum perforatum) előidézi a CYP3A4-et és P-glikoproteint. Mivel a rapamicin mind a citokrom CYP3A4, mind a P-glikoprotein szubsztrátja, fennállhat annak a lehetősége, hogy az orbáncfű használata CORACTO™ stenttel beültetett betegeknél csökkentett rapamicin szinthez vezethet.

#### • Oltás

Az immunszuppresszív szerek befolyásolhatják a védőoltások hatását. Ezért, CORACTO™ stent beültetése után a védőoltások egy ideig kevésbé hatékonyak. Az élő vakcinák használatát kerülni kell; élő vakcinák lehetnek többek között, de nem kizárólag: kanyaró, mumpsz, rózsahimlő, orális polio, BCG, sárgaláz, bárányhimlő és Ty21a tifusz.

#### • Gyógyszer-laboratóriumi vizsgálatok interakciói

Nem végeztek tanulmányokat a rapamicin és az általános klinikai laboratóriumi vizsgálatok kölcsönhatásaira vonatkozóan.

#### Mutagenézis, karcinogenitási és reprodukciós toxikológia

A CORACTO™ stentek genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukciós toxicitását nem mérték fel. Ugyanakkor, a genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukciós toxicitási hatásait bakterális és emlős sejtekben in vitro, illetve laboratóriumi állatokon in vivo vizsgálták.

A rapamicin nem mutatott ki genotoxicitást az in vitro bakterális reverz mutációs teszten, a kínai höröcsög petefészkek kromoszóma aberráció vizsgálaton, az egér limfóma előre mutációs vizsgálaton, illetve az in vivo egér mikronukleusz vizsgálaton.

Rapamicinnel összefüggő potenciális mellékhatások (orális alkalmazást követően):

- Kóros májfunkciós értékek
- Vérszegénység
- Izületi fájdalom
- Hasmenés
- Hiperkoleszterinémia
- Túlérzékenység, beleértve az anafilaxiás / anafilaktoid típusú reakciókat
- Hipertigliceridémia
- Hípkalémia
- Fertőzések
- Intersticiális tüdőbetegségek

- Leukopénia
- Limfóma és egyéb rosszindulatú daganatok
- Thrombocytopenia

#### LEHETSÉGES NEMKÍVÁNTATOS ESEMÉNYEK

- További beavatkozás (perkután, műtéti beavatkozás (sürgősségi CABG))
- Allergiás- vagy gyógyszer mellékhatások a vérelemzők működését gátló szerekre / antikoaguláns szerekre / kontrasztanyagra / stent anyagra.
- Aritmia
- Szívtamponád
- Egészséges érbehártya károsodása
- Halál
- Disszekció
- Embólia
- Vérzés
- Hematóma
- Fertőzés
- Miokardiális infarktus
- Iszkémiás szívbetegség
- Perforáció
- Pseudoaneurysma
- Restenosis (újabb beavatkozás szükségeltetik / nem szükségeltetik)
- Stent embólia
- Stent trombózis (előrehaladott és nagyon előrehaladott)
- Szélütés
- Trombózis
- A koszorúér tejes érzáródása
- Érgörcs

#### HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Szükséges anyagok (Megjegyzés: A termék csomagolása nem tartalmazza ezeket az anyagokat)

ANYAG
Megfelelő vezető katéter
10-20 ml fecskendők
Steril heparinos sóoldat
0,036 mm megvezető huzal
Bevezetőhüvely
Forgó vérzéscsillapító szelep
kontrasztanyag 1:1 arányban hígított sóoldattal
Inflációs eszköz
Három irányú csap
Megfelelő alvadásgátló és tromboцитogátló gyógyszereket

#### A. ELŐKÉSZÍTÉS

1. Ellenőrizze a termék bármilyen csomagolási és steril gáti károsodását.

#### Megjegyzések:

- Ne használja a készüléket, ha a belső steril csomagolás megsérült, a csomagolás sérült vagy az eszköz címkézése hiányos.
  - A beavatkozás megkezdése előtt, készítse elő az inflációs készüléket a használati utasításoknak megfelelően.
2. Óvatosan távolítsa el a szállítási rendszert a védő csőből.
  3. Ellenőrizze hogy a stent hossza és átmérője megfelel a kezelni kívánt vérérevel.

**Megjegyzés:** A helyes stent méretezés fontos a sikeres stenteléshez. Általában a stent méretét úgy kell kiválasztani, hogy az átmérője megfeleljen az a vérér átmérőjével, a hossza pedig

megfeleljen a károsodás hosszával. A stent enyhe túlméretezése előnyösebb, mint az alul méretezés.

4. Óvatosan távolítsa el a terméket a csomagolásból, és alaposan vizsgálja meg a ne legyen törött, görbült vagy egyéb módon károsult. Használat előtt kerülje az érintkezést bármilyen idegen felülettel, a termék sterilitásának fenntartása érdekében.
5. A stent felhelyező rendszert tartsa függőlegesen, a hegyével lefelé. Vizsgálja meg a terméket és ellenőrizze, hogy a stent a arany radio-opak jelölők között helyezkedik el.

#### Megjegyzések:

- A felhelyező rendszer bármilyen károsodása csökkentheti a kívánt teljesítmény jellemzőket.
  - Ne használja, ha bármilyen károsodást észlel.
  - Ne érintse meg vagy kezelje a stentet, bármilyen stent-károsodás vagy stent elmozdulás elkerülése érdekében.
6. Készítse elő az infúziós készüléket hígított kontrasztanyaggal.
  7. Töltsen fel a 20 cc fecskendőt sós oldattal. Figyelmesen öblítse le a vezető lument egy rutinos mozdulattal.
  8. Csatolja az infúziós készüléket egy csaphoz, majd a csapot az infúziós porthoz. Győződjön meg az összetevők megfelelő csatlakozásáról. Készítse elő az infúziós készüléket a gyártó utasításai szerint.
  9. A stent megfelelő pozícióba helyezése után, fordítsa a csapot a felhelyező rendszer felé, majd húzza, míg légteleníti az a felhelyező rendszer infúziós lumenjét, majd, helyezze semleges pozícióba.

#### Megjegyzések:

- Ne használjon levegőt vagy gáznemű közeget a ballon felfújására.
  - A stent pozícióba helyezése előtt ne fejtson ki negatív nyomást a stent felhelyező rendszerre.
10. Az eljárást (9. lépésben) 2-3 alkalommal meg lehet ismételni, hogy teljesen légtelenítse a stent felhelyező rendszert.

#### Megjegyzések:

- Ugyanez az eljárást lehet követni egy fecskendővel, az infúziós eszköz helyett
  - Ne alkalmazzon negatív nyomást a rendszerre az infúziós eszközzel, míg bevezeti a felhelyező rendszert a vérérbe. Ez stent elmozdulást okozhat.
11. Győződjön meg a katéter hüvely/megvezető katéter stabilitásáról.

## B. FELHELYEZÉS ÉS TELEPÍTÉSI ELJÁRÁS

1. Készítse elő az éreret a PTCA szabványoknak megfelelően.
2. Ajánlott a sérülés előre kitágítása egy PTCA katéter segítségével.
3. Helyezze a stent felhelyező rendszert a megvezető huzalra (max. átmérő 0,036mm) a vérzéscsillapító szelepen keresztül a vérzéscsillapító szelep teljesen nyitott pozícióban legyen, míg a terméket bevezeti.

**Megjegyzés:** Ha bármilyen ellenállást tapasztal, ne erőltesse, mert ez a stent károsodásához vagy a stent elmozdulásához vezethet a léggömbből. Győződjön meg arról, hogy a vezető katéter a megfelelő helyzetben van és, hogy a hegye mozdulatlan.

4. Vezesse a stent felhelyező rendszert fluoroszkópiás megvilágítás alatt.
5. Helyezze a stentet sérülés teljes hosszára, vonatkoztatási pontként használva a ballon közelebbi és távolabbi radio-opak

markereit.

6. A stent tágtítása érdekében fújja a ballont a megfelelő ér átmérőjére. A megfelelő nyomás információt kövesse a termék címkéjén. A stent tágtítása során fluoroszkópos megjelenítést kell használni annak érdekében, hogy megfelelően megítélje az optimális stent átmérőt, az érhez képest. Optimális expanszió és megfelelő méretezés megköveteli, hogy a stent teljes mértékben érintkezzen az artériás fallal.

#### Megjegyzések:

- Ha a stent pozíciója nem optimális, nem végezzen stent expansziót. Ne lépje túl a címkén jelölt szakadási nyomást. A stent túl-, illetve alul expansziója szövődményekhez vezethet.
  - Ne tágtítsa a stentet a címkén jelölt megfelelőségi táblázat értékein túl.
  - Ha bármilyen ellenállást tapasztal a behelyezés vagy a felhelyező rendszer eltávolítása közben, a teljes rendszert el kell távolítani egy egységként.
7. Zárja el a vérzéscsillapító szelepet.

## C. TELEPÍTÉSI ÉS ELTÁVOLÍTÁSI ELJÁRÁS

1. Eressze le a ballont negatív nyomást gyakorolva az infúziós készülékre. Biztosítson megfelelő időt a ballon teljes leereszkedésére. A ballon leereszkedését a kontrasztanyag hiánya igazolja.
2. Nyissa meg a vérzéscsillapító szelepet.
3. Nagyon lassan távolítsa el a ballont a stenttől, fenntartva a negatív nyomást, a ballon stenttől való elválása érdekében.
4. Miután a ballon teljesen leeresztett, fluoroszkópos átvilágítás alatt óvatosan húzza vissza a felhelyező rendszert a vezetőhuzalról, miközben a megvezető huzal mozdulatlan marad.
5. Zárja el a vérzéscsillapító szelepet.

**Megjegyzés:** Ha bármilyen ellenállást tapasztal a felhelyező rendszer eltávolítása közben, a teljes felhelyező rendszert és megvezető huzalt el kell távolítani egy egységként. A műveletet közvetlen fluoroszkópiás megvilágítás alatt végezze.

6. Ismétlje meg az angiográfiás vizsgálatot, hogy értékelje a stentet felületet. Ha a stent aludlilatalt, óvatosan helyezze vissza az eredeti felhelyező rendszert, vagy egy megfelelő átmérőjű katétert és ismétlje meg az előző lépéseket a stent megfelelő expansziója érdekében.

A stent eltávolításának módszerei (további vezetékek, pergő és / vagy csipesz használata) a koszorúér és / vagy az erek további traumáját okozhatják. A komplikációk vérzés, hematóma vagy pseudoaneurysma lehetnek.

## JÓTÁLLÁS

Alvimedica garantálja, hogy ezen eszköz tervezése és gyártása során megfelelő mértékű gondossággal jártak el. Az egyének közötti biológiai különbségek miatt egyetlen termék sem 100% hatásos minden esetben. Mivel Alvimedica értékesítés után nem tudja befolyásolni a feltételeket, melyek alatt termék használva van, a betegek kiválasztását és az alkalmazás módját; Alvimedica elhárít a termékre vonatkozó minden, kifejezett vagy hallgatolagos, beleértett, korlátozás nélküli, a értékesíthetőségéért vagy valamely célra való alkalmasságáért való jótállást. Alvimedica nem vonható felelősségre az eszköz használatából közvetlenül vagy közvetetten eredő bármiféle véletlen vagy következményes veszteségért, kárért; ugyanakkor nem vállal felelősséget az eszköz újrafelhasználásából vagy újraszterilizálásából eredő bármiféle véletlen vagy következményes veszteségért, kárért.

## SZELLEMI TULAJDON VÉDELME

Minden védjegy, logó, találmány, know-how, technológia, a termékre vonatkozó védett információ és egyéb szellemi tulajdonjog kizárólag Alvimedica tulajdona. Alvimedica fenntartja minden igazságügyi hatóságok előtti követelési, perelési, kárigénylési jogát, a szellemi tulajdon bármilyen jogosulatlan vagy helytelen használatához, vagy a termék fordított műszaki tervezéséhez kapcsolódó jogsértés esetén.

## HRVATSKI

### CORACTO™ SUSTAV ZA UVOĐENJE KORONARNOG STENTA KOJI LUČI RAPAMICIN

Prije upotrebe pažljivo pročitajte sve upute. Pridrţavajte se svih upozorenja i mjera opreza navedenih u ovim uputama. Nepridrţavanje bi moglo uzrokovati komplikacije.

#### OPIS UREĐAJA

##### 1. Coracto™ sustav za uvođenje koronarnog stenta koji luči rapamicin uključuje:

CORACTO™ sustav koronarnog stenta je uređaj steriliziran etilen oksidom, namijenjen je za jednokratnu upotrebu i sastoji se od balonom proširivog intrakoronarnog stenta koji je prethodno postavljen na sustav za uvođenje s PTCA-balonom za brzu izmjenu (MonoRail). Stent je izrađen od medicinskog nehrđajućeg čelika 316LVM. Stentovi su dostupni u više duljina uključujući 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm i može se proširiti na različite promjere uključujući 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm i 4,0 mm. Maksimalni promjer žice vodilice prikladne za upotrebu sa sustavom je 0,014 inča. Premaz stenta sadrţi djelatni sastojak rapamicin i nedjelatni sastojak PLGA, kopolimer od poli(D, L-mliječne-ko-glikolne kiseline u omjeru 50:50. Sadrţi lijek je 1.7 µg rapamicina/mm<sup>2</sup> ukupne površine stenta.

Unutarnji promjer stenta (mm)	Duljina stenta (mm)	ID minimalne kompatibilnosti vodećeg katetera	Nominalni tlak (atm)	Procijenjeni tlak rasprskavanja (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	SF (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	SF (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	SF (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Opis sastojka lijeka

Rapamicin je makrociklički laktom proizvod bakterija tra *Streptomyces hygroscopicus*. Njegova molekulska formula je C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>, a njegova molekularna težina 914,2g/mol. Kemijski naziv rapamicina je (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14s, 15E, 17E, 19E, 21s, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-heksadekahidro-9, 27-dihidroksi-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroksi-3-metoksicikloheksil]-1-metiletil]-10, 21-dimetoksi-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexametil-23, 27-epoksi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oksazacikloheptriantoin-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H)-penton.

#### ISPORUKA PROIZVODA

Coracto™ sustav za uvođenje koronarnog stenta koji luči rapamicin isporučuje se s pojedinačnim uputama za upotrebu (IFU) u svakom pakiranju.

**Sterilnost:** Ovaj uređaj steriliziran je s etilen oksidom. Vanjska vrećica namijenjena je samo za zaštitu od svjetla i vlage (priložen je i mali papirnati paketić koji sadrţiva sredstvo za sušenje (silikagel) za upijanje preostale vlage). Sadržaj sterilnog pakiranja koje se nalazi unutar vrećice je sterilan. Bacite vrećicu silikagela zajedno s ambalaţom.

**Jednokratna upotreba:** Ovaj uređaj namijenjen je isključivo za jednokratnu upotrebu. Nemojte ga ponovo sterilizirati. Nemojte ga upotrebljavati ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

**Skladištenje:** Čuvati na suhom, tamnom, hladnom mjestu. Zaštititi od svjetla. Ne vaditi iz kutije prije neposredne upotrebe. Čuvati na 25° C; dopuštena odstupanja do 10-30° C.

#### INDIKACIJE

Bolesnici koji imaju simptomatske ishemijske bolesti srca povezane sa stenotičnim ili restenoziranim lezijama (≤ 30 mm) u koronarnim

arterijama (s promjerom referentne krvne žile od 2,5 mm do 4,0 mm) i koji su podobni za PTCA postupak (perkutano transluminalnu koronarnu angioplastiku).

#### KONTRAINDIKACIJE

- Bolesnici u kojih je kontraindicirana antitrombotična i/ili antikoagulantna terapija.
- Bolesnici s procjenom lezije koja sprječava potpuno napuhavanje balona pri angioplastici ili ispravno postavljanje stenta ili sustava za uvođenje stenta.
- Bolesnici s preosjetljivošću ili kontraindikacijom za uzimanje sirolimusa (rapamicina) ili strukturno srodnih spojeva zotarolimus, everolimus, takrolimus, ili sličnih lijekova, ili bilo kojeg analognog ili izvedenog spoja.
- Bolesnici s poznatom alergijom na metalna ili kontrastna sredstva.

#### UPOZORENJA

- Proizvod bi trebali upotrebljavati samo iskusni liječnici koji su prošili odgovarajuću obuku za tehnike perkutanog koronarnog zahvata.
- Postupak bi se trebao obavljati samo u bolnicama u kojima se može brzo obaviti hitni kirurški zahvat aortokoronarnog premoštenja u slučaju komplikacija koje su potencijalno štetne ili opasne po život.
- Potrebna je razborit odabir bolesnika u slučaju rizika od tromboze, vaskularnih komplikacija i/ili krvarenja.
- Prije upotrebe proizvoda, temeljito pročitajte sve upute za upotrebu prije postupka.
- Ne upotrebljavajte proizvod ako je narušena cjelovitost sterilnog pakiranja ili ako uređaj izgleda oštećen ili uvrnut.
- Ne upotrebljavajte proizvod nakon isteka roka valjanosti.
- Proizvod nemojte ponovno upotrebljavati, ponovno predaivati ili ponovno sterilizirati. To će utjecati na učinkovitost proizvoda. Proizvod možda neće izdrţati opterećenje uzrokovano ponovnom upotrebom. Čišćenje ili ponovna prerada komponenti katetera izloţenih biološkim materijalima može dovesti do štetnih učinaka pri njegovoj upotrebi.
- Na bolesnike bi trebalo primijeniti odgovarajuću antikoagulantnu i/ili antitrombotičnu terapiju. U slučaju neprimjerenosti medicinske terapije može doći do tromboze stenta.
- Prilikom ugradnje stentova koji se preklapaju, upotrebljavajte stentove od istog materijala kako bi se spriječila mogućnost korozije metala.
- Osobe alergične na nehrđajući čelik mogu imati alergijsku reakciju na ovaj implantat.
- Ukoliko se u bilo kojem trenutku tijekom pristupanja leziji ili uklanjanja sustava za uvođenje nakon ugradnje stenta osjeti bilo kakav otpor, cijeli sustav treba izvući kao jedinstveni sklop.
- CORACTO™ stent doseţe nazivni dilatacijski promjer kada se balon sustava za uvođenje stenta napuše pod tlakom od 8 bara. Balon sustava za uvođenje ne bi trebalo napuhati pod pritiskom koji bi bio tako visok da proširi stent više od predviđenog promjera lumena krvne žile ili pod pritiskom koji prelazi unaprijed određen maksimalni tlak.
- Proizvod nakon upotrebe može biti potencijalno biološki opasan. Rukovanje i odlaganje proizvoda mora biti u skladu s prihvaćenom medicinskom praksom i vaţećim lokalnim zakonima i propisima. Alvimedica nije odgovorna za opasnosti i/ili druge probleme koji mogu proizaći iz nepravilnog rukovanja i/ili zbrinjavanja proizvoda.

#### MJERE OPREZA

- Ne uklanjajte stent iz sustava za umetanje. Ovaj stent ne može se ukloniti i staviti na drugi balonski kateter za njegovu postavljanje.
- U slučaju da je čitljivost oznake na bilo koji način narušena i utječe na pravilnu identifikaciju proizvoda, preporučuje se ne koristiti taj

uređaj.

- Ne izlaţite proizvod svjetlu prekomjerno dugo.
- Čuvajte proizvod na hladnom, suhom i tamnom mjestu.
- Prilikom napuhavanja balona nemojte prelaziti procijenjeni tlak rasprskavanja (RBP) kako je navedeno na oznaci proizvoda. To može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput disekcije, perforacije, oštećenja intime, tromboze, ishemijske miokarda, dodatnog kirurškog zahvata, infarkta miokarda, aritmije, embolije stenta, potpunog začepljenja koronarne arterije i smrti.
- Ne proširujte stent ako nije ispravno smješten u krvnoj žili.
- Nedovoljna ekspanzija stenta može uzrokovati proceduralne komplikacije koje dovode do ozljede bolesnika.
- Ne vadite stent iz njegovog sustava za uvođenje jer uklanjanje može oštetiti stent i/ili dovesti do emboliziranja stenta. Sustav za uvođenje koronarnog stenta koristi se kao jedinstveni sklop.
- Ne potiskujte i ne povlaćite uređaj naspram nepoznatog otpora, jer to može izazvati traumu tkiva ili oštećenje uređaja. Ako u bilo kojem trenutku tijekom pristupanja leziji prije ugradnje stenta osjetite neobičajan otpor, sustav stenta i vodećeg katetera treba ukloniti kao jedinstveni sklop.
- Prije povlačenja balonskog katetera iz područja liječenja provjerite da je balon potpuno ispuhan. Cijeli postupak potrebno je provoditi uz fluoroskopiju visoke razlučivosti. Ne proširujte stent ako nije moguće provjeriti položaj stenta.
- Tijekom postupka bolesnicima treba prema potrebi pruţiti odgovarajuću antikoagulantnu terapiju i terapiju koronarnim vazodilatatorom. Antikoagulantnu terapiju treba dati u skladu s trenutnim medicinskim smjernicama i nastaviti s njome određeno vrijeme koje će odrediti liječnik nakon postupka.
- Postavljanje stenta može ugroziti prohodnost boćnog ogranka.
- Kada se liječi više lezija, najprije treba ugraditi stent u distalnu leziju, a zatim u proksimalnu leziju. Ovom tehnikom smanjuje se potreba za prolaskom sustava za uvođenje kroz proksimalni stent za postavljanje distalnog stenta i smanjuje se mogućnost njegova pomicanja.
- Za napuhavanje balona nemojte koristiti zrak ili bilo kakav plinoviti medij.
- Nemojte koristiti kontrastne materijale Ethiodol ili Lipiodol.
- Ne izlaţite sustav za uvođenje organskim otapalima (tj. alkoholu, itd.).
- Prije odlaganja ambalaţe preporučuje se uklanjanje odjepljive oznake u svrhe sljedivosti.
- Potrebna je oprez kada se intravaskularnim ultrazvukom (IVUS), koronarnom zrcom vodilicom ili balonskim kateterom prolazi kroz tek postavljeni stent kako bi se izbjeglo narušavanje položaja, pozicije i/ili geometrije stenta.
- Proizvod nakon upotrebe može biti potencijalno biološki opasan. Rukovanje i odlaganje proizvoda mora biti u skladu s prihvaćenom medicinskom praksom i vaţećim lokalnim zakonima i propisima. Rukovanje i odlaganje proizvoda nije odgovornost tvrtke Alvimedica.

#### SIGURNOST SNIMANJA MAGNETSKOM REZONANCIJOM (MR)

Neklinička ispitivanja pokazala su da se stent može uvjetno koristiti s MR sustavima. Bolesnike je moguće skenirati uz sljedeće uvjete:

- Statičko magnetsko polje jaćine 1.5-Tesla (1.5 T) ili 3.0-Tesla (3,0 T).
- Maksimalno polje prostornog gradijenta manje ili jednako 10 T/m.
- Normalni način rada: Maksimalna specifićna stopa apsorpcije (SAR) od:
  - 2,0 W/kg za 15 minuta skeniranja pri normalnom načinu rada jaćine 1,5 T.
  - 2,0 W/kg za 15 minuta skeniranja pri normalnom načinu rada

jačine 3,5 T.

#### Radiofrekvencija zagrijavanja (RF) od 3,0 T

U nekliničkim ispitivanjima s ekscitacijom zavojnice za tijelo, stent je proizveo maksimalni diferencijalni porast temperature od 1,3 °C kad je bio izložen maksimalnom specifičnom stupnju apsorpcije (SAR) od 3,4 W/kg tijekom 15 minuta snimanja u MR sustavu od 3,0 T (Siemens Trio, Syngo MR A30 4VA30A softver, München, Njemačka). Skaliranje SAR-a i uočenog zagrijavanja ukazuje da treba očekivati SAR od 2,0 W/kg koji će pridonijeti lokaliziranom porastu temperature za manje od 1,0 °C.

#### Radiofrekvencija zagrijavanja (RF) od 1,5 T

U nekliničkim ispitivanjima s ekscitacijom zavojnice za tijelo, stent je proizveo maksimalni diferencijalni porast temperature od 1,1 °C kad je bio izložen maksimalnom specifičnom stupnju apsorpcije (SAR) od 1,4 W/kg tijekom 15 minuta snimanja u MR sustavu od 1,5 T (Siemens Trio, Syngo MR B17 softver, München, Njemačka). Skaliranje SAR-a i uočenog zagrijavanja ukazuje da treba očekivati SAR od 2,0 W/kg koji će pridonijeti lokaliziranom porastu temperature za manje od 2,0 °C.

**Oprez:** Ponašanje RF zagrijavanja ne skalira sa snagom statičkog polja. Uređaji koji ne iskazuju uočljivo zagrijavanje pri jednoj snazi polja mogu iskazivati visoke vrijednosti lokaliziranog zagrijavanja pri snazi drugog polja.

#### MR artefakti

MR kvaliteta slike može biti ugrožena ako je područje od interesa na istom mjestu ili relativno blizu položaju uređaja i možda će trebati optimizirati parametre MR snimanja. Oblik očekivanih artefakta slijedio je približni obris uređaja i proširio se radialno do 0,8 cm od implantata. Kad se uređaj snima sa sekvencama propisanim u standardu, lumen stenta ne može se vizualizirati.

#### PODACI O LIJEKU

##### Mehanizam djelovanja

Rapamicin može djelovati citostatski blokirajući proliferaciju stanica u ranoj fazi staničnog ciklusa (G1 faza) i vraćajući stanice u stanje mirovanja. Rapamicin se prvo veže na ciklofilin FKBP12 i taj se kompleks veže i inhibira funkciju ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), serin treonin kinaze koja ima uloge poput staničnog rasta, proliferacije i opstanka. mTOR djeluje kao središnji kontroler, regulirajući inicijaciju prevođenja kroz eukariotski inicijacijski faktor 4E i put ribosomalne p70 S6 kinaze.

##### Metabolizam

Rapamicin je ekstenzivno metaboliziran s jetrenim sustavom CYP3A4, a također je supstrat u p-glikoproteinskoj pumpi crijevne stijenke. Na klirens rapamicina utječu oba navedena puta i on prikazuje široku varijabilnost među bolesnicima. Većina od sedam metabolita nastaje O-demetilacijom ili hidrosilacijom. Metaboliti čine manje od 10% imunosupresivskog djelovanja rapamicina. Ti se metaboliti izlučuju u žuči i stolici. Poluvijek rapamicina traje u rasponu od 57-62 sati, što doziraže jednom dnevno čini izvedivim. Farmakološka istraživanja su pokazala da je razina u plazmi iznad 15 ng/ml lako ostvariva da su je bolesnici liječeni rapamicinom dobro podnosili. Međutim, budući da je rapamicin vrlo topljiv u lipidima, tijekom postavljanja stenta na mjestu lezije gotovo se nijedan lijek ne otpušta u krvotok, a nakon ugradnje stenta gradijent difuzije favorizira lučenje u tkivo, ograničavajući ponovno količine cirkulirajućeg slobodnog rapamicina.

##### Interakcije lijekova nakon peroralne primjene rapamicina

S CORACTO™ sustavom za uvođenje koronarnog stenta koji

luči rapamicin nisu provedena ispitivanja o interakcijama lijekova. Rapamicin se opsežno metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) u stjecni crijeva i jetri i prolazi efluks P-glikoproteina (P-gp) iz enterocita tankog crijeva. Stoga na apsorpciju i daljnju eliminaciju sistemski apsorbiranog rapamicina mogu utjecati lijekovi koji utječu na navedene proteine. Inhibitori CYP3A4 i P-gp mogu povećati razine rapamicina, dok induktori CYP3A4 i P-gp mogu smanjiti razine rapamicina. Farmakokinetička interakcija peroralno primijenjenog rapamicina i istovremeno primijenjenih lijekova objašnjena je u nastavku. Ispitivanja interakcije lijekova nisu provedene s drugim lijekovima osim s onima opisanim u nastavku.

##### • Ketokonazol

Davanje višekratnih doza ketokonazola značajno je utjecalo na brzinu i količinu apsorpcije i izloženost rapamicinu nakon primjene peroralne formulacije rapamicina, što je vidljivo iz porasta  $C_{max}$  za 4,3 puta,  $t_{max}$  za 38 % i AUC rapamicina za 10,9 puta. Međutim, terminalno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) rapamicina nije se promijenilo. Jednokratna doza rapamicina nije utjecala na 12-satne ravnotežne koncentracije ketokonazola u plazmi. Ne preporučuje se istodobna primjena oralne otopine i tableta rapamicina s ketokonazolom.

##### • Rifampicin

Prethodno liječenje 14 zdravih dobrovoljaca s višekratnim dozama rifampina, 600 mg dnevno kroz 14 dana, nakon kojeg je uslijedila jednokratna doza rapamicina od 20 mg, znatno je povećalo klirens oralne doze rapamicina za 5,5 puta (raspon = 2,8 do 10), što predstavlja prosječno smanjenje AUC-a i  $C_{max}$  od oko 82% odnosno 71%. U pacijenata u kojih je indiciran rifampicin treba uzeti u obzir alternativna terapijska sredstva s nižim potencijalom enzimske indukcije.

##### • Diltiazem

Istodobna oralna primjena 10 mg oralne otopine rapamicina i 120 mg diltiazema na 18 zdravih dobrovoljaca značajno je utjecala na bioraspoloživost rapamicina.  $C_{max}$  rapamicina bio je povećan za 1,4 puta,  $t_{max}$  za 1,3 puta i AUC za 1,6 puta. Rapamicin nije utjecao na farmakokinetiku diltiazema ili njegovih metabolita dezacetildiltiazema i dezmetildiltiazema.

##### • Ciklosporin

Farmakokinetičko međudjelovanje jednokratne doze oralnih pripravaka između ciklosporina i rapamicina ispitano je u ispitivanjima koristeći 24 zdrava dobrovoljaca. U usporedbi s rezultatima dobivenima kad se primjenjivao samo oralni rapamicin, oralna primjena 10 mg rapamicina 4 sata nakon jednokratne doze 300 mg meke želatinske kapsule ciklosporina dovela je do porasta prosječnog AUC rapamicina za 33% do 80% i porasta prosječnog  $C_{max}$  rapamicina za 33% do 58%, ovisno o formulaciji sirolimusa. Poluvijek rapamicina nije se značajno promijenio. Prosječni AUC i prosječni  $C_{max}$  ciklosporina nisu se značajno promijenili.

##### • Lijekovi koji se mogu davati zajedno bez prilagođavanja doze

Klinički značajna farmakokinetička interakcija između lijekova nije opažena u ispitivanjima lijekova navedenih u nastavku zajedno s oralno primijenjenim rapamicinom. Rapamicin i ti lijekovi mogu se davati zajedno bez prilagođavanja doze.

- Aciklovir
- Digoksin
- Gliburid
- Nifedipin
- Norgestrel/etinil estradiol
- Prednizolon
- Sulfametoksazol/trimetoprim

##### • Interakcije s drugim lijekovima

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije rapamicina u krvi su:

- blokatori kanala kalcija: nikardipin, verapamil
- antifungalne tvari: klotrimazol, flukonazol, itrakonazol
- makrolidni antibiotici: klaritromicin, eritromicin, troleandomicin
- gastrointestinalne prokinetičke tvari: cisaprid, metoklopramid
- drugi lijekovi: bromokriptin, cimetidin, danazol, HIV-proteaza

Lijekovi koji mogu smanjiti razine rapamicina su:

- antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- antibiotici: rifabutin, rifapentin

Ti popisi nisu iscrpni.

Potreban je oprez kad se drugi lijekovi ili tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4 primjenjuju istodobno s ugradnjom CORACTO™ stentova.

##### • Sok od grejpa:

Sok od grejpa utječe na metabolizam rapamicina posredovan enzimom CYP3A4.

##### • Biljni pripravci:

Gospina trava (Hypericum perforatum) inducira CYP3A4 i P-glikoprotein. Kako je rapamicin supstrat za citokrom CYP3A4 i P-glikoprotein, postoji mogućnost da upotreba gospine trave u bolesnika koji su primali CORACTO™ stentove može dovesti do smanjenja razina rapamicina.

##### • Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje. Stoga nakon primanja CORACTO™ stenta cijepljenje može neko vrijeme imati oslabljeni učinak. Mora se izbjegavati primjena živih cjepiva; živa cjepiva mogu uključivati, između ostalog, cjepiva za ospice, zaušnjake, rubeolu, oralni polio, BCG, žutu groznicu, vodene kozice i TY21a tifus.

##### • Interakcije lijeka s laboratorijskim pretragama

Nema ispitivanja interakcije rapamicina u uobičajeno korištenim kliničkim laboratorijskim pretragama.

##### • Mutagenoza, karcinogenost i reproduktivna toksikologija

Genotoksičnost, karcinogenost i reproduktivna toksikost CORACTO™ stentova nije ispitana. Međutim, mutagenost, karcinogenost i reproduktivna toksikologija rapamicina ispitana je u bakterijskim stanicama i stanicama sisavaca in vitro i u laboratorijskih životinja in vivo.

Rapamicin nije bio mutagen u pokusu in vitro bakterijske reverzibilne mutacije, pokusu sa kromosomalnom aberacijom stanica jajnika kineskog zamorca, pokusu s anterogradnom mutacijom stanica limfoma miša ili in vivo pokusu s mikronukleusom miša.

Mogući štetni događaji povezani s rapamicinom (nakon peroralne primjene):

- Poremećeni nalazi testova jetrene funkcije
- Anemija
- Artralgija
- Dijareja
- Hiperkolesterolemija
- Preosjetljivost, uključujući i reakcije anafilaktičkog/anafilakoidnog tipa
- Hipertiglicidemija
- Hipokalemija

- Infekcije
- Intersticijske bolesti pluća
- Leukopenija
- Limfom i drugi malignomi
- Trombocitopenija

#### MOGUĆI ŠTETNI DOGAĐAJI:

- Dodatni zahvat (perkutani, kirurški zahvat (hitno aortokoronarno premoštenje - CABG)
- Alergijske reakcije ili reakcije na antitrombotična sredstva/antikoagulacijska sredstva/kontrastni medij/materijal stenta
- Aritmija
- Srčana tamponada
- Oštećenje zdrave intime
- Smrt
- Disekcija
- Embolija (zrak)
- Hemoragija/krvarenje
- Hematom
- Infekcija
- Infarkt miokarda
- Ishemija miokarda
- Perforacija
- Pseudoaneurizma
- Restenoza (koja zahtjeva i/ili ne zahtjeva ponovni zahvat)
- Embolija stenta
- Tromboza stenta (uključujući kasnu i vrlo kasnu)
- Moždani udar
- Tromboza
- Potpuna okluzija koronarne arterije
- Spazam krvne žile

#### UPUTE ZA UPOTREBU

Potrebni materijali (Napomena: Ovi materijali nisu uključeni u pakiranje proizvoda)

MATERIJAL
Odgovarajući vodeći kateter
10-20-ml štrcaljke
Sterilna heparinizirana fiziološka otopina
0,014 inča žica vodilica
Uvodnica
Okretni hemostatski ventil
Kontrastno sredstvo razrijeđeno u omjeru 1: 1 s normalnom fiziološkom otopinom
Uređaj za napuhavanje
Trosmjerni zaporni ventil
Odgovarajući antikoagulantni i antitrombotični lijek

#### A. PRIPREMA

1. Pregledajte pakiranje proizvoda na oštećenje pakiranja i sterilnost barijere.

##### Napomene:

- Ne koristite uređaj u slučaju da je sterilnost unutarnjeg pakiranja narušena, ambalaža oštećena ili je označavanje uređaja nepotpuno.
- Prije početka postupka, pripremite uređaj za napuhavanje u skladu s Uputama za upotrebu.
- 2. Pažljivo izvadite sustav za uvođenje stenta iz zaštitne cijevi.
- 3. Provjerite da su promjer i duljina stenta odgovarajući u odnosu na krvnu žilu.

**Napomena:** Za uspješno postavljanje stenta važan je pravilan odabir njegove veličine. Veličina stenta općenito se mora odabrati tako da se podudara s promjerom referentne krvne žile i da odgovara dužini lezije. Poželjniji je malo veći stent nego malo manji.

4. Nježno izvadite proizvod iz pakiranja i pažljivo ga pregledajte na vrtanje (kinking), savijanje i bilo koju vrstu oštećenja. Izbjegavajte dodir sa stranim površinama prije upotrebe u bolesnika kako biste održali sterilnost proizvoda.
5. Sustav za uvođenje stenta postavite okomito s vrhom prema dolje. Pregledajte proizvod i provjerite je li stent centriran između rendgenski vidljivih zlatnih markera.

##### Napomene:

- Svako oštećenje sustava za uvođenje stenta može smanjiti njegove željene karakteristike funkcioniranja.
  - Nemojte ga upotrebljavati ako ste primijetili bilo kakve nedostatke.
  - Nemojte dirati ili rukovati stentom kako bi se spriječilo oštećenje stenta ili pomicanje stenta.
6. Pripremite uređaj za napuhavanje pomoću razrijeđenog kontrastnog sredstva.
  7. Napunite 20-ml štrcaljku s fiziološkom otopinom. Pažljivo isperite lumen žice vodilice na uobičajen način.
  8. Priključite uređaj za napuhavanje na zaporni ventil, a zatim priključite zaporni ventil na priključak za napuhavanje. Provjerite da su komponente povezane na odgovarajući način. Pripremite uređaj za napuhavanje u skladu s uputama proizvođača.
  9. Nakon postavljanja stenta u odgovarajući položaj na mjestu ciljne lezije otvorite zaporni ventil sustava za uvođenje i primijenite negativni tlak dok se lumen za napuhavanje sustava za uvođenje ne ispuše i zatim otpustite do neutralnog položaja.

##### Napomene:

- Za napuhavanje balona nemojte koristiti zrak ili bilo kakav plinovit medij.
  - Nemojte primjenjivati negativan tlak na sustav za uvođenje stenta prije postavljanja stenta u ciljnu leziju.
10. Ovaj postupak (korak 9) može se ponoviti 2 do 3 puta kako bi se sustav za uvođenje stenta potpuno ispuhao.

##### Napomene:

- Isti postupak može se obaviti sa štrcaljkom umjesto uređajem za napuhavanje.
  - Nemojte primjenjivati negativan tlak na sustav s uređajem za napuhavanje prije uvođenja sustava za uvođenje u krvnu žilu. To može uzrokovati pomicanje stenta.
11. Osigurajte stabilnost katetera uvodnika/vodećeg katetera.

#### B. POSTUPAK UVOĐENJA I POSTAVLJANJA STENTA

1. Pripremite mjesto vaskularnog pristupa u skladu sa standardnom PTCA praksom.
2. Strogo se preporučuje prethodno proširiti leziju pomoću PTCA katetera.
3. Potisnite sustav za uvođenje stenta uzduž žice vodilice (maksimalnog promjera 0,014 inča) kroz hemostatski ventil. Za vrijeme uvođenja proizvoda hemostatski ventil trebao bi biti potpuno otvoren.

**Napomena:** Naidete li na bilo kakav otpor, nemojte pokušavati proći na silu, jer to može uzrokovati oštećenje stenta ili pomjeranje stenta iz balona. Osigurajte da je vodeći kateter u ispravnom položaju te da je njegov vrh nepomičan.

4. Potisnite sustav za uvođenje stenta uz izravnu fluoroskopsku vizualizaciju.
5. Postavite stent preko lezije koristeći kao referentne točke proksimalne i distalne rendgenski vidljive markere na balonu.
6. Da biste proširili stent lagano napuštite balon do ciljanog promjera krvne žile. Za pravilan tlak napuhavanja slijedite oznake proizvoda. Tijekom proširivanja stenta treba se upotrijebiti fluoroskopska vizualizacija kako bi se ispravno procijenio optimalni promjer stenta u odnosu na krvnu žilu. Za optimalno proširenje i odgovarajuće dimenzioniranje potrebno je da stent bude potpuno u kontaktu s arterijskom stijenkom.

##### Napomene:

- Stent se ne smije proširivati ako nije optimalno postavljen. Nemojte prelaziti procijenjeni tlak rasprskavanja kako je naveden na oznaci. Preveliko i nedovoljno proširivanje stenta može dovesti do nekoliko komplikacija.
- Nemojte proširivati stent iznad vrijednosti na grafikonu usklađenosti navedenom na oznaci.
- Ukoliko se u bilo kojem trenutku tijekom pristupanja leziji ili uklonjanja sustava za uvođenje nakon ugradnje stenta osjeti bilo kakav otpor, cijeli sustav treba izvući kao jedinstveni sklop.
- 7. Zategnite okretno hemostatski ventil.

#### C. POSTUPAK UVOĐENJA I UKLANJANJA

1. Ispuštite balon primjenom negativnog pritiska na uređaj za napuhavanje. Pričekajte da se balon potpuno ispuše. Ispuhivanje balona treba potvrditi provjerom odsutnosti kontrastnog sredstva u balonu.
2. Potpuno otvorite okretni hemostatski ventil.
3. Vrlo polako izvucite balon iz stenta, održavajući negativni tlak da bi se balon nježno odvojio od stenta.
4. Nakon što se balon potpuno ispuhao, pažljivo izvucite sustav za uvođenje iz vodećeg katetera pod fluoroskopijom održavajući položaj žice vodilice.
5. Zategnite okretno hemostatski ventil.

**Napomena:** Ako prilikom izvlačenja sustava za uvođenje stenta osjetite neobičan otpor, sustav za uvođenje stenta i vodeći kateter treba ukloniti kao jedinstveni sklop. To morate učiniti pod izravnom fluoroskopskom vizualizacijom.

6. Ponovite angiografsko snimanje za procjenu stentiranog područja. Ako stent nije dovoljno proširen, pažljivo postavite prvobitni sustav za uvođenje ili drugi kateter odgovarajućeg promjera i ponovite prethodne korake kako biste proširili stent do željenog promjera.

Metode izvlačenja stenta (korištenje dodatnih žica, omči i/ili cinceta) mogu dovesti do dodatnih trauma koronarne vaskulature i/ili mjesta vaskularnog pristupa. Komplikacije mogu uključivati krvarenje, hematoma ili pseudoaneurizma.

#### UVJETI JAMSTVA

Alvimedica jamči da je ovaj instrument dizajniran i proizveden s razumnom pažnjom. Zbog biološke varijacije među pojedincima, nijedan proizvod nije 100% učinkovit u svakom slučaju. Stoga, i budući da Alvimedica nema kontrolu uvjeta pod kojima se proizvod upotrebljava nakon prodaje, odabira bolesnika i metoda primjene, Alvimedica se odriče svih jamstava, danih izriekom ili prešutno, koja se odnose na proizvod, uključujući, između ostalog, ona koja se odnose na tržišnost proizvoda i/ili njegove prikladnosti za određenu namjenu. Alvimedica nije izravno ili neizravno odgovorna ni za kakvu ozljedu ili

## BOSANSKI

### SISTEM ZA POSTAVLJANJE RAPAMICINOM OBLOŽENOG KORONARNOG STENTA CORACTO™

Prije upotrebe pažljivo pročitajte sve upute. Poštujte sva upozorenja i mjere opreza navedene u ovim uputama. U suprotnom može doći do komplikacija.

#### OPIS UREĐAJA

##### 1. Sistem za postavljanje rapamicinom obloženog koronarnog stenta Coracto™ uključuje:

Sistem koronarnog stenta CORACTO™ je proizvod za jednokratnu upotrebu sterilisan etilen-oksikom (EtO) kojeg čini balonom proširivi intrakoronarni stent od nerđajućeg čelika premontiran na (jednošinski) sistem za postavljanje brzom izmjenom sa balonom za perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTKA). Stent je proizveden od nerđajućeg čelika 316LVM (sa niskim sadržajem ugljenika) namijenjenog za medicinsku upotrebu. Stentovi su dostupni u više dužina, uključujući 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm i mogu se proširiti na različite prečnike, uključujući 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm i 4,0 mm. Maksimalni prečnik žice vodilje prikladne za upotrebu sa sistemom je 0,014". Premaz stenta čine aktivni sastojak rapamicin i neaktivni sastojak PLGA, kopolimer poli(D,L-milječne-ko-glikolne kiseline), u odnosu 50:50. Udio lijeka je 1,7 µg rapamicina/mm<sup>2</sup> ukupne površine stenta.

Unutrašnji prečnik stenta (mm)	Dužina stenta (mm)	ID minimalne kompatibilnosti ulaznog katetera	Nominalni pritisak (atm)	Procijenjeni pritisak pucanja (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Opis komponenta lijeka

Rapamicin je makrociklični lakton, proizvod zemljišne bakterije streptomycetes hygroscopicus. Njegova molekularna formula je C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> a molekularna težina 914,2g/mol. Hemijski naziv za rapamicin je (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-heksadekahidro-9,27-dihidroksi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroksi-3-metoksicikloheksil]-1-metiletil]-10,21-dimetoksi-6,8,12,14,20,26-heksametil-23,27-epoksi-3H-pirido[2,1-c][1,4] oksaazacikloheptatrikanton-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-penton.

#### KAKO SE DOSTAVLJA PROIZVOD

Sistem za postavljanje rapamicinom obloženog koronarnog stenta Coracto™ je snabdeven jednim primjerkom Uputstva za upotrebu po kutiji ambalaže.

**Sterilno:** Ovaj uređaj je sterilisan pomoću etilen-oksida. Namjena spoljašnje vrećice od folije je samo da pruži zaštitu od svjetlosti i vlage (unutra se nalazi papirni paketić koji sadrži agens za sušenje (silikagel) radi adsorpcije rezidualne vlage). Sadržaj sterilnog pakovanja koji se nalazi unutar vrećice od folije je sterilan. Odložite kesicu sa silikagelom zajedno s ambalažom.

**Jednokratna upotreba:** Ovaj uređaj je isključivo predviđen za jednokratnu upotrebu. Nemojte ga ponovo sterilisati. Nemojte koristiti ako je pakovanje otvoreno ili oštećeno.

**Čuvanje:** Čuvati na suvom, mračnom i hladnom mjestu. Zaštititi od svjetlosti. Nemojte uklanjati iz kartonske kutije do trenutka upotrebe. Čuvati na temperaturi od 25°C; varijacije dozvoljene do 10-30°C.

#### INDIKACIJE

Pacijenti sa simptomatskim ishemijskim srčanim oboljenjem povezanim sa stenoznim ili restenoznim lezijama (≤30 mm) u koronarnim arterijama (sa referentnim prečnikom krvnog suda od 2,5 do 4,0 mm) koji su podobni za postupke perkutane transluminalne koronarne angioplastike (PTKA).

#### KONTRAINDIKACIJE

- Pacijenti kod kojih je antitrombotična i/ili antikoagulantna terapija kontraindikovana.
- Pacijenti za koje se procijeni da imaju leziju koja sprečava potpuno naduvavanje balona za angioplastiju ili ispravnu ugradnju stenta ili sistema za postavljanje.
- Pacijenti sa preosjetljivošću ili kontraindikacijama na sirolimus (rapamicin) ili strukturno-povezana jedinjenja zotarolimus, everolimus, takrolimus ili slične lijekove, odnosno analoge ili derivate.
- Pacijenti sa potvrđenim alergijama na metal ili kontrastne medije.

#### UPOZORENJA

- Proizvod treba da koriste samo iskusni ljekari koji su adekvatno obučeni u tehnikama perkutane koronarne intervencije.
- Postupak treba da se obavlja samo u bolnicama u kojima se u slučaju komplikacija koje potencijalno mogu izazvati povrede ili opasnost po život može brzo obaviti hitna operacija koronarnog arterijskog bajpas grafta.
- Razuman odabir pacijenata je neophodan u slučaju tromboze, vaskularnih komplikacija i / ili rizika od događaja krvarenja.
- Prije korištenja proizvoda, temeljno pročitajte sva uputstva za upotrebu pred sam postupak.
- Nemojte koristiti proizvod ako je kompromitovan integritet sterilnog pakovanja ili se čini da je uređaj oštećen ili iskrivljen.
- Nemojte koristiti proizvod nakon isticanja roka upotrebe.
- Nemojte ponovo koristiti, ponovo obrađivati ili ponovo sterilisati proizvod. To će da utiče na rad proizvoda. Postoji mogućnost da proizvod ne može izdržati naprezanje izazvano ponovnom upotrebom. Čišćenje ili ponovna obrada komponenti katetera izloženih biološkom materijalu može dovesti do neželjenih dejstava po uređaj kada se koristi.
- Odgovarajuća antikoagulantna i/ili antitrombotična terapija treba da se primijeni na pacijente. U slučaju neodgovarajuće medicinske terapije može doći do tromboze stenta.
- Kod implantacije preklapljenih stentova koristite stentove od istog materijala kako bi se spriječila mogućnost korozije metala.
- Osobe alergične na nerđajući čelik mogu doživjeti alergijsku reakciju na ovaj implantat.
- Ako se u bilo kom trenutku u toku pristupa leziji ili uklanjanja sistema za postavljanje poslije ugradnje stenta osjeti ikakav otpor, kompletan sistem treba da se ukloni kao jedinstvena cjelina.
- Stent CORACTO™ dostiže svoj nominalni prošireni prečnik kada je balon sistema za postavljanje naduvan pri pritisku od 8 bara. Balon sistema za postavljanje se ne treba naduvavati pri pritisku toliko visokom da proširi stent više od namjeravanog prečnika lumena krvnog suda ili pritisku koji prelazi unaprijed određeni maksimalni pritisak.
- Nakon upotrebe, ovaj proizvod može da predstavlja potencijalni rizik za biološki život. Rukovanje i odlaganje proizvoda mora biti u skladu sa prihvaćenom medicinskom praksom i važećim lokalnim zakonima i propisima. Kompanija Alvimedica nije odgovorna za opasnosti i/ili druge probleme koji mogu nastati nepravilnim rukovanjem i/ili odlaganjem proizvoda.

#### MJERE OPREZA

- Nemojte uklanjati stent sa sistema za postavljanje. Ovaj stent ne

štetu ili gubitak prouzročen bilo kojoj osobi koji su nastali zloupotrebom proizvoda, niti je Alvimedica odgovorna, izravno ili neizravno, ni za kakvu ozljedu, oštećenje ili gubitak koji može nastati ponovnom upotrebom ili ponovnom sterilizacijom.

#### ZAŠTITA INTELKTUALNOG VLASNIŠTVA

Sve robne marke, logotipi, izumi, know-how, tehnologija, informacije u vlasništvu tvrtke i druga prava intelektualnog vlasništva nad ovim proizvodom isključivo pripadaju tvrtki Alvimedica. Alvimedica zadržava sva prava na pravni zahtjev, tužbu i traženje pomoći pred pravosuđnim tijelima u slučaju povrede koja se odnosi na bilo kakvu neovlaštenu upotrebu ili zloupotrebu intelektualnog vlasništva ili obrnuti inženjering vezan uz proizvod.

- može da se ukloni i postavi na drugi balonski kateter za primjenu.
- U slučaju bilo kakvog kompromitovanja čitkosti etikete koje utiče na valjanost identifikacije proizvoda, preporučuje se da ne koristite uređaj.
- Nemojte prekomjerno dugo izlagati svjetlosti.
- Čuvajte proizvod na hladnom, suvom i mračnom mjestu.
- Pri naduvavanju balona nemojte prelaziti procijenjeni pritisak pucanja (Rated Burst Pressure/RBP) naveden na etiketi proizvoda. To bi moglo dovesti do ozbiljnih komplikacija kao što su disekcija, perforacija, narušavanje intime, tromboza, ishemijska miokarda, dodatne hirurške intervencije, infarkt miokarda, aritmija, embolija stenta, totalna okluzija koronarne arterije i smrt.
- Nemojte proširivati stent ako nije ispravno postavljen u krvnom sudu.
- Nepotpuno proširenje stenta može izazvati proceduralne komplikacije koje mogu dovesti do povreda kod pacijenta.
- Nemojte uklanjati stent sa sistema za njegovo postavljanje jer to može da dovede do oštećenja i/ili embolizacije stenta. Sistem za postavljanje koronarnog stenta se koristi kao jedinstvena cjelina.
- Nikada ne uvlačite ili izvlačite uređaj naspram nepoznatog otpora, jer to može izazvati traumatičku ili oštećenja uređaja. Ako se osjeti neobičan otpor u bilo kom trenutku u toku pristupanja leziji prije ugradnje stenta, sistem stenta i uvodni kateter treba da se uklone kao jedinstvena cjelina.
- Uvjerite se da je balon potpuno izduvan prije nego što izvučete balonski kateter iz tretiranog područja. Kompletan postupak treba da se obavi pod fluoroskopskim snimanjem visokog kvaliteta. Ako lokacija stenta ne može biti potvrđena, nemojte proširivati stent.
- Tokom postupka se pacijentu po potrebi mora obezbijediti odgovarajuća antikoagulantna i terapija koronarne vazodilatacije. Antikoagulantnu terapiju treba davati u skladu sa aktuelnim medicinskim smjernicama i u kontinuitetu tokom vremenskog perioda određenog od strane ljekara nakon postupka.
- Položaj stenta može da ugrozi otvorenost bočne grane.
- Kod liječenja višestrukih lezija, potrebno je prvo postaviti stent na distalnu leziju, a zatim na proksimalnu leziju. Ova tehnika ublažava potrebu premošćavanja proksimalnog stenta pri postavljanju distalnog i smanjuje mogućnost pomjeranja.
- Nemojte koristiti vazduh ili druge gasovite medijume za naduvavanje balona.
- Nemojte koristiti kontrastne materijale etiodol ili lipiodol.
- Nemojte izlagati sistem za postavljanje organskim rastvaračima (npr. alkoholu, itd.).
- Preporučuje se da uklonite naljepnicu koja se odlepljuje prije odlaganja ambalaže, u svrhu sljedivosti.
- Mora se paziti kada se kroz novo-postavljeni stent prolazi intravaskularnim ultrazvukom (IVUZ), koronarnom žicom vodičem ili balonskim kateterom, da se izbjegnu poremećaji položaja stenta, otpor i/ili geometrijski poremećaji.
- Nakon upotrebe, ovaj proizvod može da predstavlja potencijalni rizik za biološki život. Rukovanje i odlaganje proizvoda mora da se vrši u skladu sa prihvaćenim medicinskim praksama i važećim lokalnim zakonima i propisima. Rukovanje i odlaganje proizvoda nije odgovornost kompanije Alvimedica.

#### BEZBJEDNOST SNIMANJA MAGNETNOM REZONANCOM

Neklinička ispitivanja su pokazala da stent može da se koristi sa magnetnom rezonancom. Pacijenti se mogu bezbjedno snimati pod sljedećim uslovima:

- Statičko magnetno polje od 1,5 tesli (1,5 T) ili 3,0 tesli (3,0 T).
- Polje maksimalnog prostornog gradijenta manje od ili jednako 10 T/m.
- Normalan režim rada: Maksimalna specifična stopa apsorpcije (SAR) za cijelo tijelo od:

- 2,0 W/kg za 15 minuta snimanja normalnim režimom rada pri 1,5 T.
- 2,0 W/kg za 15 minuta snimanja normalnim režimom rada pri 3,0 T.

#### 3,0 T RF zagrijavanje

U nekliničkim ispitivanjima sa eksitacijom namotajem za tijelo, Stent je proizveo maksimalni diferencijalni rast temperature od 1,3° C pri izloženosti maksimalnoj specifičnoj stopi apsorpcije (SAR) od 3,4 W/kg za 15 minuta snimanja u sistemu MR od 3,0 T (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A softver, Minhen, Njemačka). Skaliranje SAR-a i zabilježenog zagrijavanja ukazuje da bi se moglo očekivati da SAR od 2,0 W/kg pokaže lokalizovani porast temperature od manje od 1,0° C.

#### 1,5 T RF zagrijavanje

U nekliničkim ispitivanjima sa eksitacijom namotajem za tijelo, Stent je proizveo diferencijalni rast temperature od 1,1° C pri izloženosti maksimalnoj specifičnoj stopi apsorpcije (SAR) od 1,4 W/kg za 15 minuta snimanja u sistemu MR od 1,5 T (Siemens Espree, SYNGO MR B17 softver, Minhen, Njemačka). Skaliranje SAR-a i zabilježenog zagrijavanja ukazuje da bi se moglo očekivati da SAR od 2,0 W/kg pokaže lokalizovani porast temperature od manje od 2,0° C.

**Pažnja:** Karakteristike RF zagrijavanja nisu srazmjerne snazi statičkog polja. Uređaji koji ne pokazuju detektabilno zagrijavanje na jednom polju jačine mogu pokazati visoke vrijednosti lokalizovanog zagrijavanja na drugom polju jačine.

#### Rezultat MR snimanja

Kvalitet snimka magnetne rezonance može biti ugrožen ako se oblast koja se snima nalazi u istoj oblasti ili relativno blizu položaja uređaja, i može biti potrebno da se optimizuju parametri magnetne rezonance. Oblik očekivanih rezultata približno prati konturu uređaja i širi se radijalno do 0,8 cm od implantata. Kada se uređaj snima sekvencama propisanim u standardu, lumen stenta ne može da se vidi.

#### INFORMACIJE O LJEKU

##### Mehanizam djelovanja

Rapamicin može da djeluje kao citostatički agens, blokirajući proliferaciju ćelija u ranom ćelijskom ciklusu (faza G1) i vraćajući ćelije u njihovo stanje mirovanja. Rapamicin prvo vezuje ciklofilin FKBP12, a zatim ovaj kompleks vezuje i inhibira funkciju mTOR-a (ciljni molekul rapamicina kod sisata), serinske treoninske kinaze sa funkcijama poput celularnog rasta, proliferacije i preživljavanja. mTOR djeluje kao centralni kontrolor, regulišući inicijaciju translacije putem faktora eukariotske inicijacije 4E, i ribozomsku kinazu p70 S6.

##### Metabolizam

Rapamicin se ekstenzivno metaboliše od strane hepatičkog sistema CIP3A4 a takođe je i supstrat u p-glikoproteinskoj pumpi intestinalnog zida. Klirens rapamicina je pod utjecajem oba ova pravca i pokazuje široku varijabilnost među pacijentima. Većina od sedam metabolita se formira O-demetilacijom ili hidrosilacijom. Metaboliti čine manje od 10% imunosupresivne aktivnosti rapamicina. Ovi metaboliti se izlučuju u žuči i fekalijama. Poluživot djelovanja rapamicina se kreće od 57-62 sata, omogućujući doziranje jednom dnevno. Farmakološke studije su pokazale da su nivoi plazme iznad 15 ng/ml lako ostvarljivi i dobro tolerisani od strane pacijenata liječenih rapamicinom. Međutim, pošto je rapamicin veoma lipo-rastvorljiv, gotovo nimalo lijeka se ne oslobađa u krvotok prilikom postavljanja stenta na mjesto lezije, a nakon implantacije stenta gradijent difuzije favorizuje eluiranje u tkivo, ponovo ograničavajući količine slobodnog rapamicina u cirkulaciji.

#### Interakcije lijeka nakon oralne primjene rapamicina

Ispitivanja interakcije lijekova nisu sprovedena kod sistema za postavljanje rapamicinom obloženog koronarnog stenta CORACTO™. Rapamicin se ekstenzivno metaboliše od strane citohroma P450 3A4 (CIP3A4) u crijevnom zidu i jetri i podložan je izbacivanju iz enterocita tankog crijeva od strane p-glikoproteina (P-gp). Stoga se na apsorpciju i kasniju eliminaciju sistemski apsorbovanog rapamicina može uticati lijekovima koji djeluju na ove proteine. Inhibitori CIP3A4 i P-gp mogu povećati nivo rapamicina, dok induktori CIP3A4 i P-gp mogu smanjiti nivo rapamicina. O farmakokinetičkoj interakciji između oralno primijenjenog rapamicina i lijekova koji se uzimaju istovremeno se govori u daljem tekstu. Ispitivanja interakcije lijekova nisu sprovedena na lijekovima osim onih opisanih u daljem tekstu.

##### • Ketokonazol

Primjena višestrukih doza ketokonazola značajno je uticala na brzinu i stepen apsorpcije i izloženost rapamicinu nakon primjene oralne formulacije rapamicina, što se ogleda u povećanju  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  i AUC koncentracije rapamicina od 4,3 puta, 38%, odnosno 10,9 puta. Međutim, terminalni t 1/2 djelovanja rapamicina nije promijenjen. Rapamicin jedne doze nije uticao na stabilne 12-satne koncentracije ketokonazola u plazmi. Preporučuje se da se oralni rastvor rapamicina i oralne tablete ne uzimaju sa ketokonazolom.

##### • Rifampin

Predtretman 14 zdravih dobrovoljaca višestrukim dozama rifampina od 600 mg dnevno tokom 14 dana, nakon čega je uslijedila jedna doza rapamicina od 20 mg je znatno povećao klirens oralne doze rapamicina za 5,5 puta (raspon = 2,8 do 10), što predstavlja prosječno smanjenje AUC i  $C_{max}$  od oko 82%, odnosno 71%. Kod pacijenata kod kojih je indikovani rifampin bi trebalo razmotriti alternativne terapijske agense sa nižim potencijalom indukcije enzima.

##### • Diltiazem

Istovremena oralna primjena 10 mg oralnog rastvora rapamicina i 120 mg diltiazema kod 18 zdravih dobrovoljaca je u značajnoj mjeri uticala na bioraspoloživost rapamicina.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  i AUC rapamicina su se povećale za 1,4-, 1,3- i 1,6 puta. Rapamicin nije uticao na farmakokinetiku diltiazema ili njegovih metabolita, desacetildiltiazema i desmetildiltiazema.

##### • Ciklosporin

Farmakokinetičke interakcije između ciklosporina i rapamicina sa jednom dozom su ispitivane za dvije oralne formulacije rapamicina u studijama sa 24 zdrava dobrovoljca. U poređenju sa rezultatima dobijenim kada je oralni rapamicin primijenjen sam, oralna primjena 10 mg rapamicina 4 sata nakon jedne doze mekih želatinskih kapsula od 300 mg ciklosporina je povećala srednji AUC rapamicina za 33% do 80% i povećala prosječan  $C_{max}$  rapamicina za 33% do 58%, u zavisnosti od formulacije sirolimusa. Poluživot djelovanja rapamicina ovom nije značajno promijenjen. Srednji AUC i srednji  $C_{max}$  rapamicina nisu značajno promijenjeni.

#### • Lijekovi koji se mogu primjenjivati istovremeno, bez podešavanja doze

Klinički značajne farmakokinetičke interakcije među lijekovima nisu uočene u ispitivanjima dolje navedenih lijekova u odnosu na oralno-primijenjeni rapamicin. Rapamicin i sljedeći lijekovi se mogu primjenjivati istovremeno, bez podešavanja doze.

- Aciklovir
- Digoksin
- Gliburid
- Nifedipin
- Norgestrel/etinil estradiol
- Prednizolon

- Sulfametsazol/trimetoprim
- **Interakcije sa drugim lijekovima**

Lijekovi koji mogu povećati koncentraciju rapamicina u krvi uključuju:

- Blokatori kalcijumskih kanala: nikardipin, verapamil
- Antiglivični agensi: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Makrolidni antibiotici: klaritromicin, eritromicin, troleandomicin
- Gastrointestinalni prokinetički agensi: cisaprid, metoklopramid
- Drugi lijekovi: bromokriptin, cimetidin, danazol, inhibitori HIV-proteaze (npr. ritonavir, indinavir)

Lijekovi koji mogu da smanje nivo rapamicina uključuju:

- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Antibiotici: rifabutin, rifapentin

Ovi spiskovi nisu konačni.

Treba paziti prilikom primjene lijekova ili drugih supstanci koje metaboliše CIP3A4 istovremeno sa postavljanjem CORACTO™ stentova.

#### • Sok od grejfruta:

Sok od grejfruta smanjuje metabolizam rapamicina posredovan CIP3A4.

#### • Biljni preparati:

Kantarion (*Hypericum perforatum*) indukuje CIP3A4 i p-glikoprotein. Pošto je rapamicin supstrat i za citohrom CIP3A4 i p-glikoprotein, postoji mogućnost da upotreba kantariona kod pacijenata koji su primaci CORACTO™ stentova može rezultirati u smanjenim nivoima rapamicina.

#### • Vakcinacija

Imunosupresivi mogu uticati na reakciju na vakcinaciju. Stoga vakcinacije mogu biti manje efikasne neko vrijeme nakon ugradnje CORACTO™ stenta. Korišćenje živih vakcina treba izbjegavati; žive vakcine mogu uključivati, ali nisu ograničene na vakcine za male boginje, zauške, rubeolu, oralni poliomijelitis, BCG, žutu groznicu, ovčije boginje i TY21a tifus.

#### • Interakcije u laboratorijskim analizama lijekova

Nije bilo ispitivanja o interakcijama rapamicina u uobičajenim kliničkim laboratorijskim analizama.

#### Mutageneza, karcinogenost i reproduktivna toksikologija

Nije vršena procjena genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksikologije CORACTO™ stentova. Međutim, genotoksičnost, karcinogenost i reproduktivna toksičnost rapamicina je ispitivana kod bakterijskih i sisarskih ćelija in vitro i laboratorijskih životinja in vivo.

Rapamicin nije bio genotoksičan u in vitro testu bakterijske povratne mutacije, testu hromozomske aberacije ćelija jajnika kineskog hrčka, testu napredne mutacije u ćelijama limfoma miša ili in vivo mikronukleus testu kod miša.

Potencijalni neželjeni događaji vezani za rapamicin (nakon oralne primjene):

- Ispitivanja abnormalnosti funkcije jetre
- Anemija
- Artralgije
- Proliv
- Hiperholesterolemija
- Preosjetljivost, uključujući reakcije anafilaktičkog/anafilaktoidnog tipa
- Hipertrigliceridemija

- Hipokalemija
- Infekcije
- Intersticijalna bolest pluća
- Leukopenija
- Limfoma i drugi maligniteti
- Trombocitopenija

#### POTENCIJALNI NEŽELJENI DOGAĐAJI

- Dodatne intervencije (perkutane, hirurške intervencije (hitna operacija koronarnog arterijskog bajpas grafa))
- Alergijske reakcije ili reakcije na lijekove u slučaju antitrombotičnih agenasa/antikoagulantnih agenasa/kontrastnih sredstava/ materijala od kojeg je napravljen stent
- Aritmija
- Srčana tamponada
- Narušavanje intimnog zdravlja
- Smrt
- Disekcija
- Embolija (vazduh)
- Krvarenje
- Hematom
- Infekcija
- Miokardijalni infarkt
- Ishemija miokarda
- Perforacija
- Pseudoaneurizma
- Ponovna stenozna (koja zahtijeva i/ili ne zahtijeva ponovnu intervenciju)
- Embolija stenta
- Tromboza stenta (uključujući kasnu i jako kasnu)
- Moždani udar
- Tromboza
- Totalna okluzija koronarne arterije
- Grčenje krvnog suda

#### UPUTSTVO ZA UPOTREBU

Potrebna materijal (Napomena: Ovaj materijal nije uključen u paket proizvoda)

MATERIJAL
Odgovarajući vodni kateter
Šprice od 10-20 cc
Sterilni heparinizovani fiziološki rastvor
Žica vodič od 0,014"
Uvodnik
Rotirajući hemostatički ventil
Kontrast razblažen 1:1 sa normalnim fiziološkim rastvorom
Uređaj za naduvavanje
Trostruki sigurnosni ventil
Odgovarajući antikoagulantni i antitrombotični lijekovi

#### A. PRIPREMA

1. Provjerite paket proizvoda za oštećenja ambalaže i barijere sterilnosti.

#### Napomene:

- Nemojte koristiti uređaj u slučaju da je kompromitovana sterilnost unutrašnjeg pakovanja, da je paket oštećen ili oznake na uređaju nepotpune.
  - Prije početka postupka pripremite uređaj za naduvavanje u skladu sa uputstvima za upotrebu.
2. Pažljivo izvadite sistem za postavljanje stenta iz zaštitne cijevi.
  3. Osigurajte da prečnik i dužina stenta odgovaraju krvnom sudu koji se tretira.

**Napomena:** Pravilno dimenzionisanje stenta je važno za uspješno postavljanje. U principu, dimenzije stenta treba birati tako da odgovaraju prečniku referentnog suda i dužini lezije. Malo veće dimenzije stenta su bolje od malo manjih.

4. Pažljivo izvadite uređaj iz pakovanja i detaljno provjerite da li ima oštećenja, iskrivljenja ili bilo koju vrstu oštećenja. Izbjegavajte kontakt sa bilo kakvom nepoznatom površinom prije upotrebe na pacijentu, da biste očuvali sterilnost proizvoda.
5. Sa vrhom okrenutim na dolje, okrenite sistem za postavljanje stenta vertikalno. Pregledajte proizvod i provjerite da li je stent centriran između zlatnih markera otpornih na radijaciju.

#### Napomene:

- Bilo kakvo oštećenje na sistemu za postavljanje može smanjiti željene karakteristike učinka.
  - Nemojte koristiti proizvod ako primijetite kvarove.
  - Nemojte dirati ili rukovati stentom, da biste spriječili njegovo oštećenje ili pomjeranje.
6. Pripremite uređaj za naduvavanje sa razrijeđenim kontrastnim sredstvom.
  7. Napunite špic od 20 cc solnim rastvorom. Pažljivo isperite lumen žice vodiča na rutinski način.
  8. Pričvrstite uređaj za naduvavanje na sigurnosni ventil a zatim spojite ventil sa portom za naduvavanje. Provjerite da li su komponente povezane na odgovarajući način. Pripremite uređaj za naduvavanje u skladu sa uputstvima proizvođača.
  9. Nakon postavljanja stenta u odgovarajući položaj u ciljnoj leziji, otvorite ventil sistema za postavljanje i povucite negativno do ispuštanja vazduha lumena sistema, a zatim otpustite na neutralni položaj.

#### Napomene:

- Nemojte koristiti vazduh ili druge gasovite medijume za naduvavanje balona.
  - Nemojte povlačiti negativan pritisak na sistem za postavljanje stenta prije pozicioniranja stenta u ciljnoj leziji.
10. Ovaj postupak (korak 9) može se ponoviti 2 do 3 puta dok se ne ispusti sav vazduh iz sistema za postavljanje stenta.

#### Napomene:

- Isti postupak se može obaviti sa špicom umjesto uređaja za naduvavanje.
  - Nemojte primjenjivati negativan pritisak na sistem sa uređajem za naduvavanje dok uvodite sistem u krvni sud To može izazvati pomjeranje stenta.
11. Obezbjedite stabilnost uvodnika/uvodnog katetera.

#### B. POSTUPAK POSTAVLJANJA I PRIMJENE

1. Pripremite mjesto vaskularnog pristupa prema standardnoj praksi perkutane transluminalne koronarne angioplastike (PTKA).
2. Preporučuje se da se lezija pred-proširi uz pomoć PTKA katetera.
3. Uvucite sistem za postavljanje stenta preko žice vodiča (maks. preč. 0,014") kroz hemostatički ventil. Hemostatički ventil bi trebalo da bude potpuno otvoren dok se uvodi proizvod.

**Napomena:** Ako naiđete na bilo kakav otpor, ne silite prolaz, jer to može izazvati štetu na stentu ili pomjeranje stenta iz balona. Postarajte se da je vodni kateter u pravilnom položaju i da mu je vrh u stanju mirovanja.

4. Uvlačite sistem za postavljanje stenta pod direktnom fluoroskopskom vizuelizacijom.

## ČEŠTINA

### ZAVÁDĚCÍ SADA PRO KORONÁRNÍ STENT UVOLŇUJÍCÍ RAPAMYCIN CORACTO™

Před použitím si pozorně přečtěte všechny pokyny. Dodržujte všechna varování a upozornění uvedená v těchto pokynech. V opačném případě může dojít ke komplikacím.

#### POPIS ZAŘÍZENÍ

##### 1. Zaváděcí sada pro koronární stent uvolňující rapamycin Coracto™ obsahuje:

Sada koronárního stentu CORACTO™ je sterilizována EtO, je určena k jednorázovému použití a skládá se z balónkem dilatovatelného intrakoronárního stentu připevněného na aplikační sadě s balónkovým katétre (MonoRail) pro rychlou výměnu. Stent je vyroben z chirurgické nerezové oceli 316VLM. Stenty jsou dostupné v několika délkách: 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm a umožňují dilataci do různých průměrů: 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm a 4,0 mm. Maximální průměr vodiče vhodný pro použití s touto sestavou je 0,014". Pevnost stentu se skládá z aktivní složky rapamycin a neaktivní složky PLGA, kopolymeru poly(D,L-mlečné-ko-glykolové kyseliny v poměru 50:50. Dávka léčiva je 1,7 µg rapamycinu/mm<sup>2</sup> celkového povrchu stentu.

Vnitřní průměr stentu (mm)	Délka stentu (mm)	Minimální kompatibilní vnitřní průměr vodiče	Nominální tlak (atm)	Rated Burst Pressure (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Popis léčivé složky

Rapamycin je makrocyclickým laktónovým produktem půdní bakterie *Streptomyces hygroscopicus*. Jeho molekulový vzorec je C<sub>53</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> a molekulová hmotnost je 914,2g/mol. Chemický název rapamycinu je (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxyoxyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-2-3,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacyclohentiakontin-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-penton.

##### V JAKÉM BALENÍ SE VÝROBEK DODÁVÁ

Zaváděcí sada koronárního stentu vylučujícího rapamycin Coracto™ se dodává s jednou kopií návodu k použití v každé krabičce.

**Sterilní:** Toto zařízení bylo sterilizováno ethylenoxidem. Vnější fóliový obal slouží pouze jako ochrana před sluncem a vlhkostí (obsahuje také malý papírový pytlíček se sušícím činidlem (silikagel) pro absorpci zbytkové vlhkosti). Obsah sterilního balení umístěného ve fóliovém sáčku je sterilní. Pytlíček se silikagelem zlikvidujte společně s obalem.

**Jednorázové použití:** Tento prostředek je určen pouze k jednorázovému použití. Neprovádějte resterilizaci. Pokud je obal otevřený nebo poškozený, prostředek nepoužívejte.

**Skladování:** Skladujte na suchém, tmavém a chladném místě. Chraňte před světlem. Nevytahujte prostředek z krabičky, dokud nebudete připraveni na jeho použití. Skladujte při teplotě 25°C, odchylky povolené v rozsahu 10-30 °C.

#### INDIKACE

Pacienti trpící symptomatickou ischemickou chorobou srdeční

5. Pozicionujte stent preko lezije koristeći proksimalne i distalne markere otporne na radijaciju na balonu kao referentnu tačku.
6. Da biste proširili stent lagano naduvajte balon do ciljanog prečnika krvnog suda. Pratite oznake na proizvodu za pravilan pritisak za naduvavanje. Fluoroskopska vizualizacija tokom proširenja stenta treba da se koristi kako bi se pravilno ocijenio optimalan prečnik stenta u odnosu na krvni sud. Optimalno proširenje i pravilno dimenzionisanje zahtijeva da je stent u punom kontaktu sa arterijskim zidom.

#### Napomene:

- Proširenje stenta se ne treba preduzimati ukoliko stent nije u optimalnoj poziciji. Nemojte prelaziti procijenjeni pritisak pucanja (Rated Burst Pressure/RBP) naveden na etiketi. Pretjerano ili nedovoljno proširenje stenta može dovesti do nekolicine komplikacija.
- Ne proširujte stent mimo tabele usaglašavanja date na etiketi.
- Ako se u bilo kom trenutku u toku pristupa leziji ili uklanjanja sistema za postavljanje poslije ugradnje stenta osjeti ikakav otpor, kompletan sistem treba da se ukloni kao jedinstvena cjelina.
- 7. Privrnite rotirajući hemostatički ventil.

#### C. POSTUPAK PRIMENE I UKLANJANJA

1. Izduvajte balon povlačenjem negativnog na uređaju za naduvavanje. Dajte dovoljno vremena za potpuno izduvavanje balona. Izduvanost balona treba biti potvrđena odsustvom kontrasta unutar balona.
  2. Širom otvorite rotirajući hemostatički ventil.
  3. Sasvim polako povucite balon sa stenta održavajući negativan pritisak da biste mogli laganim pokretom ukloniti balon sa stenta.
  4. Kada je balon potpuno izduvan, pažljivo povucite sistem za postavljanje sa uvodnog katetera pod fluoroskopijom, održavajući žice vodiče pozicioniranim.
  5. Privrnite rotirajući hemostatički ventil.
- Napomena:** Ako se osjeti neobičan otpor pri povlačenju sistema za postavljanje stenta, sistem stenta i uvodni kateter treba da se uklone kao jedinstvena cjelina. Ovo treba da se obavi pod direktnom fluoroskopskom vizualizacijom.
6. Ponovite angiografsko snimanje za procjenu područja pod stentom. Ako je stent nedovoljno proširen, pažljivo pozicionirajte originalni sistem za postavljanje ili drugi kateter odgovarajućeg prečnika i ponovite prethodne korake da proširite stent do potrebnog prečnika.

Metode uklanjanja stenta (korišćenje dodatnih žica, hvataljki ili pinceta) mogu rezultirati dodatnom traumom po koronarne sudove ili mjesto vaskularnog pristupa. Komplikacije mogu uključivati krvarenje, hematom ili pseudoaneurizmu.

#### USLOVI GARANCIJE

Kompanija Alvimedica garantuje da je razumna pažnja posvećena dizajnu i proizvodnji ovog instrumenta. Zbog bioloških varijacija među pojedincima nijedan proizvod nije 100% efikasan u svakom slučaju. Iz tog razloga i pošto Alvimedica nema kontrolu nad uslovima pod kojima se proizvod koristi poslije prodaje, izborom pacijenata i metodama primjene; kompanija Alvimedica se odriče svih garancija u vezi sa proizvodom, izričitih ili podrazumijevanih, uključujući, bez ograničenja, garanciju na podobnost za prodaju ili pogodnost za određenu svrhu. Kompanija Alvimedica nije direktno ili indirektno odgovorna za bilo kakve povrede ili oštećenja ili gubitke bilo kog lica usljed zloupotrebe

proizvoda, niti je Alvimedica odgovorna, direktno ili indirektno, za bilo kakvu povredu, štetu ili gubitak koji mogu rezultirati iz ponovne upotrebe ili ponovne sterilizacije proizvoda.

#### ZAŠTITA INTELEKTUALNE SVOJINE

Svi zaštitni znaci, logotipi, izumi, znanje, tehnologija, zaštićene informacije i druga prava intelektualne svojine ovog proizvoda isključivo pripadaju kompaniji Alvimedica. Kompanija Alvimedica zadržava sva prava da potražuje, tuži i/ili traži zadovoljenje pred pravosudnim organima u slučaju povreda u vidu neovlaštenog korištenja ili zloupotrebe intelektualnog vlasništva ili obrnutog inženjeringa ovog proizvoda.

spojenou se stenotickými nebo restenotickými lézemi ( $\leq 30$  mm) v koronárních tepnách (referenční průměr tepny 2,5 mm až 4,0 mm) způsobili pro PTCA (perkutánní transluminální koronární angioplastika) zátky.

#### KONTRAINDIKACE

- Pacienti, u kterých je kontraindikována protidestičková anebo antikoagulační terapie.
- Pacienti, u kterých byla vyhodnocena léze, která znemožňuje úplné nafouknutí angioplastického balónku nebo správné umístění stentu či zaváděcí sady.
- Pacienti s přecitlivělostí nebo kontraindikací na sirolimus (rapamycin) nebo strukturálně podobné sloučeniny zotarolimus, everolimus, tacrolimus nebo podobná léčiva, jejich analogy nebo deriváty.
- Pacienti se známou alergií na kov nebo kontrastní látky.

#### VAROVÁNÍ

- Výrobek smí používat pouze zkušení lékaři, kteří byli odpovídajícím způsobem proškoleni v technikách perkutánní koronární intervence.
- Zárok smí být proveden pouze v nemocnici, kde je možné rychle provést nouzový bypass koronární arterie s použitím štěpu v případě potenciálně poškozujících nebo život ohrožujících komplikací.
- Rozvážnost je nutná při výběru pacientů s trombozou, cévními komplikacemi anebo rizikem krváčivých příhod.
- Před použitím tohoto výrobku si pozorně přečtěte celý návod k použití před prováděním zákroku.
- Výrobek nepoužívejte, pokud byla narušena celistvosť sterilního obalu nebo pokud se prostředek zdá být poškozený nebo zkroucený.
- Výrobek nepoužívejte, pokud uplynula doba použitelnosti.
- Výrobek není určen pro opětovné použití, zpracování nebo sterilizaci. To by mělo vliv na funkční vlastnosti výrobku. Výrobek nemusí odolat zátěži při opětovném používání. Čištění nebo opětovné zpracování součástí katétru vystavených biologickým materiálům může mít v případě použití za následek nežádoucí příhodu.
- Pacientům musí být podávána vhodná antikoagulační anebo protidestičková terapie. V případě nevhodné lékařské terapie může dojít k tromboze stentu.
- V případě implantace překrývajících se stentů použijte stenty vyrobené ze stejného materiálu, aby nemohlo dojít ke korozi kovů.
- Osoby alergické na nerezovou ocel mohou trpět alergickou reakcí na tento implantát.
- Pokud ucítíte odpor kdykoli v průběhu přístupu k lézi nebo odstraňování zaváděcí sady po implantaci stentu, je nutné celou sadu vymout jako jeden celek.
- Stent CORACTO™ dosáhne nominálního průměru dilatace při inflaci balónku zaváděcí sady při tlaku 8 bar. Balónek zaváděcí sady nesmí být nafoukán při tak vysokém tlaku, který by roztáhl stent více, než j zamýšlený průsvit cévy, nebo při tlaku přesahujícím předem stanovený maximální tlak.
- Po použití může výrobek představovat potenciální biologické riziko. Zpracování a likvidace výrobků musí probíhat v souladu s přijímatelnými postupy ve zdravotnictví a platnými místními zákony a předpisy. Společnost Alvimedica neodpovídá za rizika anebo jiné problémy, které mohou nastat v důsledku nesprávné manipulace anebo likvidace výrobků.

#### BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Neodstraňujte stent ze zaváděcí sady. Tento stent není možné odstranit a přesunout na jiný balónkový katétr pro zavádění.

- V případě jakéhokoliv kompromisu v čitelnosti štítku, který by měl vliv na správnou identifikaci výrobku, se doporučuje prostředek nepoužívat.
- Nevystavujte světlu po příliš dlouhou dobu.
- Výrobek uchovávejte na chladném, suchém a tmavém místě.
- Při nafukování balónku nepřekračujte hodnotu Rated Burst Pressure (RBP) uvedenou na štítku výrobku. To by mohlo mít za následek vážné komplikace, jako například disekce, perforace, poškození intimy, trombóza, ischemie myokardu, další chirurgický zákrok, infarkt myokardu, arytmie, embolie stentu, celková okluze koronární tepny a smrt.
- Neprovádějte dilataci stentu, pokud není v tepně správně umístěn.
- Neúplné roztažení stentu může způsobit komplikace při zákroku vedoucí k poranění pacienta.
- Neodstraňujte stent ze zaváděcí sady, mohlo by dojít k poškození stentu anebo embolizaci stentu. Zaváděcí sada koronárního stentu se používá jako celek.
- V případě neznámého odporu nikdy neposouvajte prostředek dál, ani ho nevytahujte zpátky, mohlo by dojít k poranění tkáně nebo poškození prostředku. Pokud kdykoliv během přístupu k lézi před implantací stentu dojde k neobvyklému odporu, sada stentu a vodícího katétru musí být vyjmuta jako jeden celek.
- Před vytáhnutím balónkového katétru z ošetřované oblasti se ujistěte, že je balónek zcela vyfouknutý. Celý zárok by měl být proveden za použití vysoké kvalitního fluoroskopického zobrazování. Pokud není možné ověřit pozici stentu, neroztahujte ho.
- Během zákroku je nutné pacientovi dle potřeby podávat vhodnou antikoagulační a vazodilatorní léčbu. Antikoagulační léčba musí být podávána v souladu s aktuálními lékařskými pokyny a pokračuje po dobu stanovenou lékařem po ukončení zákroku.
- Umístění stentu může narušit průchodnost vedlejších větví.
- Při léčbě vícečetných lézí by mělo nejprve proběhnout stentování distální léze a poté stentování proximální léze. Tento postup omezuje nutnost překonat proximální stent při umísťování distálního stentu a redukuje změny způsobené dislokací.
- K nafukování balónku nepoužívejte vzduch nebo jiné plynné látky.
- Nepoužívejte kontrastní látky ethiodol nebo lipiodol.
- Nevystavujte zaváděcí sadu organickým rozpouštědly (např. alkohol atd.).
- Před likvidací obalu se doporučuje odstranit odlepovací štítek pro účely dohledatelnosti.
- Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při překonávání nově umístěného stentu pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS), koronárního vodiče nebo balónkového katétru, aby nedošlo k narušení pozice stentu, jeho odporu anebo geometrie.
- Po použití může výrobek představovat potenciální biologické riziko. Zpracování a likvidace výrobků musí probíhat v souladu s přijímatelnými postupy ve zdravotnictví a platnými místními zákony a předpisy. Společnost Alvimedica neodpovídá za zpracování a likvidaci výrobků.

#### BEZPEČNOST PŘI VYŠETŘENÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ (MRI)

Neklinický výzkum prokázal, že stent lze za určitých podmínek podrobit skenům MR. Bezpečné skenování pacientů je možné za následujících podmínek:

- Statické magnetické pole 1,5 Tesla (1,5T) nebo 3,0 Tesla (3,0T).
- Maximální prostorový gradient pole menší nebo roven 10 T/m.
- Běžný pracovní režim: Maximální míra celotělové specifické absorpce (SAR) of :
  - 2,0 W/kg po dobu 15 minut skenování při běžném pracovním režimu při 1,5 T.

- 2,0 W/kg po dobu 15 minut skenování při běžném pracovním režimu při 3,0 T.

#### RF zahřívání při 3,0 T

Při neklinickém testování s excitací těla cívky stent vykazoval maximální diferenciální zvýšení teploty 1,3 °C při vystavení maximální specifické míře absorpce (SAR) 3,4 W/kg po dobu 15 minut skenování v MR zařízení s polem 3,0 T (Siemens Trio, software SYNGO MR A30 4VA30A, Mnichov, Německo). Škálování SAR a pozorovaného zahřívání ukazuje, že v případě SAR 2,0 W/kg lze očekávat lokalizované zvýšení teploty nižší než 1,0 °C.

#### RF zahřívání při 1,5 T

Při neklinickém testování s excitací těla cívky stent vykazoval maximální diferenciální zvýšení teploty 1,1 °C při vystavení maximální specifické míře absorpce (SAR) 1,4 W/kg po dobu 15 minut skenování v MR zařízení s polem 1,5 T (Siemens Espree, software SYNGO MR B17, Mnichov, Německo). Škálování SAR a pozorovaného zahřívání ukazuje, že v případě SAR 2,0 W/kg lze očekávat lokalizované zvýšení teploty nižší než 2,0 °C.

**Upozornění:** Chování při zahřívání RF se neškluje se silou statického pole. Prostředky, které nevykazují zjištělné zahřívání při jedné intenzitě pole mohou vykazovat vysoké hodnoty lokalizovaného zahřívání při jiné intenzitě pole.

#### Artefakty při vyšetření magnetickou rezonancí

Kvalita snímků MR může být narušena, pokud je oblast zájmu shodná, nebo relativně blízká pozici prostředku. V takovém případě může být nutné optimalizovat zobrazovací parametry MR. Předpokládány tvar artefaktů kopíruje přibližný obrys prostředku a zasahuje radiálně do okolí do vzdálenosti až 0,8 cm od implantátu. Při zobrazování prostředku pomocí sekvencí popsaných ve standardu není možné vizualizovat lumen stentu.

#### INFORMACE O LÉČIVU

##### Mechanismus účinku

Rapamycin může působit jako cytotastikum. Blokuje proliferaci buňky na začátku buněčného cyklu (fáze G1) a vrací buňky do klidového stavu. Rapamycin se nejprve naváže na cyklofilin FKBP12 a tento komplex se váže na mTOR (mammalian target of rapamycin) a inhibuje ji. mTOR je serin/treonin kináza zodpovědná za role jako je buněčný růst, proliferace a přežití. mTOR působí jako řídicí centrum, reguluje iniciaci translace pomocí eukaryotického iniciačního faktoru 4E a dráhu ribozomální kinázy p70 S6.

##### Metabolismus

Rapamycin je ve velké míře metabolizován jaterním enzymem CYP3A4 a je také substrátem p-glykoproteinové pumpy ve stěvné stěně. Clearance rapamycinu je ovlivněna oběma těmito drahami a vykazuje vysokou míru variability u jednotlivých pacientů. Většina ze sedmi metabolitů se utváří O-demethylací nebo hydroxyací. Metabolity jsou odpovědné za méně než 10 % imunosupresivní aktivity rapamycinu. Tyto metabolity jsou vylučovány ve žluči a stolici. Poločas rapamycinu se pohybuje v rozmezí od 57 do 62 hodin, což umožňuje podávání v jedné denní dávce. Farmakologické studie ukázaly, že hladina v plazmě nad 15 ng/ml je snadno dosažitelná a dobře snášena u pacientů léčených rapamycinem. Nicméně vzhledem k tomu, že rapamycin je velmi rozpustný v tucích, při umísťování stentu v místě léze se do krevního oběhu neuvolňuje téměř žádné léčivo. Po implantaci stentu difúzní gradient upřednostňuje vylučování do tkáně, což opět omezuje množství volného rapamycinu v krevním oběhu.

### Lékové interakce po perorálním podání rapamycinu

U zaváděcí sady pro koronární stent vylučující rapamycin CORACTO™ nebyly provedeny studie lékových interakcí. Rapamycin je do velké míry metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) ve stěvné stěně a játrech a dochází k effluxu z enterocytů tenkého střeva pomocí P-glykoproteinu (P-gp). Z tohoto důvodu může být absorpce a následně eliminace systémově absorbovaného rapamycinu ovlivněna léky, které působí na tyto proteiny. Inhibitory CYP3A4 a P-gp mohou zvýšit hladinu rapamycinu, naopak induktory CYP3A4 a P-gp mohou hladinu rapamycinu snížit. Farmakokinetické interakce mezi perorálně podávaným rapamycinem a současně podávanými léky jsou popsány níže. Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u léků popsanych níže.

#### • Ketokonazol

Podávání více dávek ketokonazolu výrazně ovlivnilo rychlost a míru absorpce rapamycinu a expozici po podání perorálního přípravku rapamycinu, což dokazuje nárůst jeho  $C_{max}$  4,3krát,  $t_{max}$  o 38 % a AUC 10,9krát. Nicméně terminální t1/2 rapamycinu zůstal beze změny. Jediná dávka rapamycinu neměla vliv na ustálený stav koncentrace ketokonazolu v plazmě po dobu 12 hodin. Doporučuje se nepodávat pacientům perorální roztok rapamycinu nebo perorální tablety s rapamycinem společně s ketokonazolem.

#### • Rifampin

Předcházející léčba 14 zdravých dobrovolníků rifampicinem v dávce 600 mg denně po dobu 14 dnů s následnou jednotivou dávkou 20 mg rapamycinu výrazně zvýšila clearance perorální dávky 5,5násobně (rozsah = 2,8 až 10), což představuje střední pokles AUC a  $C_{max}$  o zhruba 82 %, resp. 71 %. V případě pacientů, u kterých je indikován rifampin, je nutné zvážit jiné léčivé látky s nižším potenciálem indukce enzymů.

#### • Diltiazem

Současné perorální podání 10 mg perorálního roztoku rapamycinu a 120 mg diltiazemu u 18 zdravých dobrovolníků výrazně ovlivnilo biologickou dostupnost rapamycinu. Došlo k 1,4násobnému nárůstu  $C_{max}$  rapamycinu, 1,3násobnému nárůstu jeho  $t_{max}$  a 1,6násobnému nárůstu AUC. Rapamycin nevykazoval vliv na farmakokinetiku diltiazemu, ani jeho metabolitů desacetyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu.

#### • Cyklosporin

U 24 zdravých dobrovolníků byly zkoumány farmakokinetické interakce cyklosporinu a rapamycinu u dvou perorálních přípravků rapamycinu. V porovnání s výsledky získanými při samotném perorálním podání rapamycinu došlo při perorálním podání 10 mg rapamycinu 4 hodiny po podání jediné dávky 300 mg cyklosporinu v měkkých želatinových kapslích ke zvýšení střední AUC rapamycinu o 33 % na 80 % a zvýšení střední  $C_{max}$  rapamycinu o 33 % na 58 % v závislosti na přípravku sirolimu. Poločas rapamycinu nebyl výrazně ovlivněn. Střední AUC cyklosporinu a jeho střední  $C_{max}$  nebyly výrazně ovlivněny.

#### • Léky, které lze současně podávat bez úpravy dávk

Při studiích léčivých přípravků uvedených níže v kombinaci s perorálně podávaným rapamycinem nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické interakce léků. Tyto léky lze podávat současně s rapamycinem bez úpravy dávk.

- Acyklovir
- Digoxin
- Glyburid
- Nifedipin
- Norgestrel/ethinylestradiol

- Prednisonol
- Sulfamethoxazol/trimethoprim

#### • Interakce s jinými léky

Léky, které mohou zvýšit koncentraci rapamycinu v krvi:

- Blokátory kalciových kanálů: nicardipin, verapamil
- Antimykotika: clotrimazol, fluconazol, itraconazol
- Makrolidová antibiotika: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin
- Gastrointestinální prokinetika: cisaprid, metoclopramid
- Jiné přípravky: bromokriptin, cimetidin, danazol, inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir, indinavir)

Léky, které mohou snížit hladinu rapamycinu:

- Antikonvulzanty: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Antibiotika: rifabutin, rifapentin

Tyto seznamy nejsou vyčerpávající.

Při implantaci stentů CORACTO™ je nutné dbát opatrnosti při současném podávání léků či jiných látek, které jsou metabolizovány CYP3A4.

#### • Grapefruitový džus:

Grapfruitový džus snižuje metabolismus rapamycinu prostřednictvím CYP3A4.

#### • Bylinné přípravky:

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) indukuje CYP3A4 a P-glykoprotein. Vzhledem k tomu, že rapamycin je substrátem cytochromu CYP3A4 i P-glykoproteinu, existuje možnost, že užívání třezalky tečkované u pacientů přijímajících stent CORACTO™ může způsobit snížení hladiny rapamycinu.

#### • Očkování

Imunosupresiva mohou ovlivnit reakci na očkování. Z tohoto důvodu může být po nějakou dobu od implantace stentu CORACTO™ očkování méně účinné. Je třeba vyhnout se použití živých vakcín. Živé vakcíny mohou zahrnovat, ale nejsou omezeny na vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, perorální vakcínu proti obrně, BCG vakcínu, vakcínu proti žluté zimnici, planým neštovicím a TY21 proti tyfu.

#### • Laboratorní zkoušky lékových interakcí

Neproběhly žádné studie interakcí rapamycinu v běžně používaných klinických laboratorních testech.

#### • Mutagenese, karcinogenita a reprodukční toxicologie

Genotoxicita, karcinogenita a reprodukční toxicita stentů CORACTO™ nebyla hodnocena. Nicméně genotoxicita, karcinogenita a reprodukční toxicita rapamycinu byly zkoumány u bakteriálních a savčích buněk in vitro a u laboratorních zvířat in vivo.

Rapamycin nebyl genotoxický v bakteriálním testu reverzních mutací in vitro, chromozomální aberace ovariálních buněk čínského křečka, testu mutací na myších lymfomových buňkách nebo in vivo mikronukleárním testu na myších.

Možné nežádoucí příhody spojené s rapamycinem (po perorálním podání):

- Abnormální hodnoty jaterních testů
- Anémie
- Artralgie
- Průjem

- Hypercholesterolemie
- Hypersenzitivita včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí
- Hypertriglyceridemie
- Hypokalemie
- Infekce
- Intersticiální plicní nemoc
- Leukopenie
- Lymfomy a jiné malignity
- Trombocytopenie

#### • MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY

- Další zákrok (perkutánní, chirurgický zákrok (nouzové CABG)
- Alergické nebo lékové reakce na protiděstickové látky / antikoagulantia/ kontrastní látky/ materiál stentu
- Arytmie
- Srdeční tamponáda
- Poškození zdravé intimy
- Smrt
- Diskce
- Embolie (vzduch)
- Krvácení
- Hematom
- Infekce
- Infarkt myokardu
- Ischemie myokardu
- Perforace
- Pseudoaneuryzma
- Restenóza (vyžadují anebo nevyžadují opakovaný zákrok)
- Embolie stentu
- Trombóza stentu (včetně pozdní a velmi pozdní)
- Cévní mozková příhoda
- Trombóza
- Celková okluze koronární tepny
- Cévní spasmus

#### • NÁVOD K POUŽITÍ

Potřebné materiály (Poznámka: Tyto materiály nejsou obsaženy v balení výrobku)

MATERIÁL
Vhodný vodič katétr
Injekční stříkačky 10-20 ml
Sterilní, heparinovaný fyziologický roztok
Vodič 0,014"
Zaváděcí pochva
Otočný hemostatický ventil
Kontrastní látka naředěná s fyziologickým roztokem v poměru 1:1
Inflační zařízení
Třicestný kohout
Vhodné antikoagulační a protiděstickové léky

#### • A. PŘÍPRAVA

1. Zkontrolujte, zda balení výrobku není poškozené a sterilní bariéra není narušena.

#### • Poznámky:

- Prostředek nepoužívejte, pokud je narušena sterilita vnitřního balení, poškozené balení nebo neúplné označení prostředku.
  - Před zahájením zákroku připravte inflační zařízení v souladu s návodem k použití.
2. Opatrně vyjměte zaváděcí sadu z ochranné trubičky.
  3. Ujistěte se, že průměr a délka stentu odpovídá ošetřované cévě.

**Poznámka:** Pro úspěšné zavedení stentu je nezbytný správný výběr velikosti stentu. Obecně by vybraná velikost stentu měla odpovídat průměru referenční cévy a délce léze. Mírné naddimenzování velikosti je vhodnější, než poddimenzování.

- Opatrně vyjměte výrobek z obalu a důkladně zkontrolujte, zda není zkroucený, ohnutý nebo jakkoli poškozený. Zabraňte styku s jakýmkoli cizím povrchem před použitím u pacienta, aby byla zachována sterilita výrobku.
- Zaváděcí sadu stentu umístěte do svislé polohy špičkou dolů. Prohlédněte výrobek a ověřte, že se stent nachází mezi radiopáknými zlatými značkami.

**Poznámky:**

- Jakékoli poškození zaváděcí sady může snižovat požadované funkční vlastnosti.
  - Pokud naleznete jakékoli vady, výrobek nepoužívejte.
  - Stentu se nedotýkejte a nemanipulujte s ním, aby nedošlo k jeho poškození nebo uvolnění.
- Připravte inflační zařízení s naředěnou kontrastní látkou.
  - Naplňte 20 cc stříkačku fyziologickým roztokem. Opatrně propláchněte lumen vodiče běžným způsobem.
  - Připojte inflační zařízení ke kohoutu a poté připojte kohout k inflačnímu portu. Ujistěte se, že jsou jednotlivé části správně připojeny. Připravte inflační zařízení v souladu s pokyny výrobce.
  - Po zavedení stentu do správné polohy u cílové léze otevřete kohoutek k zaváděcí sadě a zapněte podtlak, dokud nebude inflační lumen zaváděcí sady odvodušněn a poté přepněte zpět do neutrální polohy.

**Poznámky:**

- K nafukování balónku nepoužívejte vzduch nebo jiné plynné látky.
  - Nezapínejte podtlak u zaváděcí sadě stentu, dokud stent nebude umístěn v cílové lézi.
- Tento postup (krok 9) je možné 2 až 3krát pro úplné odvodušnění zaváděcí sady stentu.

**Poznámky:**

- Stejný postup je možné provést se stříkačkou namísto inflačního zařízení
  - Nevytvářejte podtlak u zaváděcí sadě pomocí inflačního zařízení během zavádění sady do cévy. To by mohlo způsobit uvolnění stentu.
- Zkontrolujte stabilitu zaváděcí pochvy katétru/vodícího katétru.

**B. POSTUP PRO ZAVEDENÍ A ROZVINUTÍ STENTU**

- Připravte vstupní bod cévy podle standardního postupu PTCA.
- Důrazně doporučujeme provést predilataci léze pomocí PTCA katétru.
- Posuňte zaváděcí sadu stentu přes vodič (max. průměr 0,014") skrz hemostatický ventil. Hemostatický ventil musí být při zavádění výrobku zcela otevřený.

**Poznámka:** Pokud narazíte na jakýkoli odpor, netlačte silou na výrobek, protože by mohlo dojít k poškození stentu nebo jeho uvolnění z balónku. Ujistěte se, že vodící katétr je ve správné poloze a že jeho hrot je nehybný.

- Za použití přímého fluoroskopického zobrazování posouvajte zaváděcí sadu dál.
- Zavedte stent přes lézi a jako referenční body použijte proximální a distální radiopákné značky na balónku.

- Dilataci stentu proveďte pomocí jemného nafukování balónku na požadovaný průměr cévy. Dodržujte správný inflační tlak uvedený na štítku výrobku. Během dilatace stentu je nutné použít fluoroskopické zobrazování pro správné posouzení optimálního průměru stentu vzhledem k cévě. Pro optimální dilataci a správnou velikost je nutný úplný styk stentu s cévní stěnou.

**Poznámky:**

- Dilataci stentu neprovádějte, pokud jeho polohu není optimální. Nepřekračujte hodnotu Rated Burst Pressure (RBP) uvedenou na štítku výrobku. Nadměrné roztažení nebo nedostatečné roztažení stentu může vést k závažným komplikacím.
  - Nerotahujte stent nad rozměr uvedený v tabulce na štítku výrobku.
  - Pokud ucítíte odpor kdykoli v průběhu přístupu k lézi nebo odstraňování zaváděcí sady po implantaci stentu, je nutné celou sadu vyjmout jako jeden celek.
- Utáhněte otočný hemostatický ventil.

**C. POSTUP PRO ROZVINUTÍ A VYJMUTÍ**

- Vyfoukněte balónek pomocí podtlaku inflačního zařízení. Vyčkejte dostatečně dlouho, dokud balónek nebude zcela vyfouknutý. Vyfouknutí balónku by mělo být potvrzeno absencí kontrastní látky uvnitř balónku.
  - Zcela otevřete otočný hemostatický ventil.
  - Velmi pomalu vytáhněte balónek ze stentu za použití podtlaku a opatrně uvolněte balónek ze stentu.
  - Jakmile bude balónek zcela vyfouknutý, opatrně vytáhněte zaváděcí sadu z vodícího katétru za použití fluoroskopie a zároveň udržíte vodič ve stejné poloze.
  - Utáhněte otočný hemostatický ventil.
- Poznámka:** Pokud během vytahování zaváděcí sady narazíte na jakýkoli neobvyklý odpor, je nutné zaváděcí sadu a vodící katétr vyjmout jako jeden celek. Tento krok musí být proveden za použití přímé fluoroskopie.
- Zopakujte angiografické vyšetření pro posouzení oblasti po zavedení stentu. Pokud je dilatace stentu nedostatečná, opatrně zaveďte původní zaváděcí sadu nebo jiný katétr s vhodným průměrem a opakujte předchozí kroky pro roztažení stentu na požadovaný průměr.

Způsoby vyjmutí stentu (použití dalších vodičů, oček nebo kleštěček) může způsobit další trauma koronární tepny nebo přístupového bodu. Možné komplikace zahrnují krvácení, hematoma nebo pseudoaneuryzma.

**ZÁRUČNÍ PODMÍNKY**

Společnost Alvimedica zaručuje, že při návrhu a výrobě tohoto nástroje byla vynaložena přiměřená péče. V důsledku biologických odlišností mezi jednotlivci nemůže být žádný výrobek 100% účinný ve všech případech. Z tohoto důvodu společnost Alvimedica nemá kontrolu nad podmínkami, za kterých bude výrobek používán po jeho prodeji, nad výběrem pacientů a způsobem použití výrobku a odmítá jakékoli záruky vzhledem k výrobku, ať už výslovně uvedené nebo nepřímou vyjádřením včetně, ale bez omezení na prodejnost nebo vhodnost pro konkrétní účel. Společnost Alvimedica nenese přímou či nepřímou odpovědnost za žádné zranění nebo škody, nebo újmu jakékoli osobě způsobené nesprávným použitím výrobku. Společnost Alvimedica neodpovídá, ať už přímo nebo nepřímo, za žádná zranění, škody či újmu v důsledku opětovného použití nebo sterilizace výrobku.

**OCHRANA DUŠEVNÍHO VLASTNICTVÍ**

Všechny obchodní značky, loga, vynálezy, know-how, technologie, chráněné informace a jiná práva k duševnímu vlastnictví tohoto výrobku patří výhradně společnosti Alvimedica. Společnost Alvimedica si vyhrazuje veškerá práva na vznesení žádosti, žaloby, žádosti o nápravu před soudními orgány v případě porušení právních předpisů v souvislosti s jakýmkoli neoprávněným použitím či zneužitím duševního vlastnictví nebo reverzního inženýrství v souvislosti s výrobkem.

## DANISH

### CORACTO™ RAPAMYCIN-ELUERENDE KORONARSTENTLEVERINGSSYSTEM

Læs omhyggeligt alle instruktioner før brug. Overhold alle advarsler og forholdsregler i denne vejledning. Manglende overholdelse kan føre til komplikationer.

#### BESKRIVELSE AF ENHEDEN

##### 1. Coracto™ rapamycin-eluerende koronarstentleveringssystem omfatter:

CORACTO™ koronarstentleveringssystemet er et EtO-steriliseret produkt til engangsbrug bestående af en ballonudvidelig intrakoronar stent formonteret på et leveringssystem med PTCA-ballon til hurtig udskriftning (MonoRail). Stenten er fremstillet af 316LVM rustfrit stål af medicinsk kvalitet. Stenterne fås i flere længder, herunder 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm og 32 mm, og kan udvides til forskellige diametre, herunder 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm og 4,0 mm. Den maksimale diameter af ledetrædet til brug med systemet er 0,014". Stentbelægningen består af det virksomme stof rapamycin og det virksomme stof PLGA, en copolymer af poly(D,L-mælke-coglycolsyre) i forholdet 50:50. Stofmængden er 1,7 µg rapamycin/mm<sup>2</sup> af total stentoverflade.

Indvendig diameter af stent (mm)	Længde af stent (mm)	Kompatibilitets-id for minimum ledetekater	Nominelt tryk (atm)	Nominelt sprængtryk (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	SF (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Beskrivelse af lægemidlets komponenter

Rapamycin er et makroringslactonprodukt af jordbunds bakterierne *Streptomyces hygroscopicus*. Molekyleformlen er C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>13</sub>, og molekylvægt er 914,2 g/mol. Det kemiske navn for rapamycin er (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-2-3,27-epoxy-3H-pyridol[2,1-c][1,4]oxazaacyclohentacontin-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-penton.

#### SÅDAN LEVERES PRODUKTET

Coracto™ rapamycin-eluerende koronarstentleveringssystem leveres med en enkelt brugsvejledning (IFU) i hver emballage.

**Steril:** Denne enhed er steriliseret med ethylenoxid. Den ydre foliepose er kun beregnet til at beskytte mod lys og fugtighed (en lille papirspose med tørremiddel (silikage) medfølger til absorption af resterende luftfugtighed). Indholdet af den sterile emballage placeret inden i folieposen er steril. Bortskaf posen med silikage sammen med emballagen.

**Engangsbrug:** Denne enhed er kun til engangsbrug. Den må ikke steriliseres igen. Den må ikke bruges, hvis emballagen er blevet åbnet eller er beskadiget.

**Opbevaring:** Opbevares på et tørt, mørkt og køligt sted. Skal beskyttes mod lys. Fjern den ikke fra æsken, før den skal bruges. Opbevar ved 25 °C; mindre afvigelser mellem 10 og -30 °C er tilladte.

#### INDIKATIONER

Patienter, som har symptomatisk iskæmisk hjertesygdom i tilknytning til stenotiske eller restenotiske læsioner (≤30 mm) i koronararterierne (med en referencediagrammeter på mellem 2,5 mm og 4,0 mm), og som er egnede til PTCA-procedurer (Percutaneous Transluminal Coronary

Angioplasty).

#### KONTRAIKATIONER

- Patienter, hos hvem trombocytfunctioenshæmmende behandling og/eller blodfortyndende behandling er kontraindikeret.
- Patienter, som skønnes at have en læsion, som forhindrer fuld oppustning af en angioplastballon eller korrekt placering af stenten eller leveringssystemet.
- Patienter med overfølsomhed eller kontraindikation for sirolimus (rapamycin) eller de strukturrelaterede forbindelser zotarolimus, everolimus, tacrolimus eller lignende stoffer, eller et analogt eller afledt stof.
- Patienter med kendt allergi overfor metal eller kontrastmedier.

#### ADVARSLER

- Produktet bør kun bruges af erfarne læger, som har modtaget passende uddannelse i perkutane koronarindgrebsteknikker.
- Proceduren bør kun udføres på hospitaler, hvor der hurtigt kan udføres akut koronar bypasskirurgi i tilfælde af, at der opstår potentielt skadelige eller livstruende komplikationer.
- Patientens egnethed bør overvejes nøje, hvis der er risiko for trombose, vaskulære komplikationer eller blødninger.
- Forud for proceduren skal hele brugsvejledningen læses omhyggeligt for brug.
- Brug ikke produktet, hvis den sterile emballage er blevet brudt, eller hvis enheden ser ud til at være beskadiget eller bøjet.
- Brug ikke produktet efter sidste holdbarhedsdato.
- Produktet må ikke bruges, genforarbejdes eller gensteriliseres. Det vil påvirke produktets ydelse. Produktet kan muligvis ikke modstå belastningen ved genbrug. Rengøring eller genforarbejdning af kateterets komponenter, som er udsat for biologiske materialer, kan resultere i uønskede bivirkninger, hvis enheden benyttes.
- Patienterne bør underkastes passende blodfortyndende og/eller trombocytfunctioenshæmmende behandling. I tilfælde af forkert medicinsk behandling kan der opstå stenttrombose.
- Ved implantation af overlappende stenter skal der benyttes stenter af samme materiale for at forebygge risikoen for metallkorrosion.
- Personer, som er allergiske over for rustfrit stål, kan opleve en allergisk reaktion over for dette implantat.
- Hvis der mærkes nogen form for modstand på noget som helst tidspunkt enten under adgang til læsionen eller under fjernelse af leveringssystemet efter implantation af stenten, skal hele systemet fjernes som én enkelt enhed.
- CORACTO™-stenten når den nominelle udvidede diameter, når leveringssystemets ballon er oppustet til et tryk på 8 bar. Leveringssystemets ballon bør ikke oppustes til så høje tryk, at stenten udvides med mere end den tilsigtede karlumendiameter, eller til tryk, som overstiger det forud fastlagte maksimale tryk.
- Dette produkt kan muligvis udgøre en biologisk fare efter brug. Håndtering og bortskaffelse af produkterne skal udføres i overensstemmelse med den accepterede medicinske praksis og gældende lokale love og regler. Alvimedica er ikke ansvarlig for farer og/eller andre problemer, som kan opstå på grund af forkert håndtering og/eller bortskaffelse af produkterne.

#### FORHOLDSREGLER

- Fjern ikke stenten fra leveringssystemet. Denne stent kan ikke fjernes og placeres på et andet ballonkateter med henblik på indsættelse.
- Hvis der er problemer med at læse etiketten, som påvirker korrekt identifikation af produktet, anbefales det at unnlade at benytte enheden.
- Må ikke udsættes for lys i længere tid.

- Opbevar produktet på et køligt, tørt og mørkt sted.
- Overstig ikke det nominelle sprængtryk (RBP) angivet på produktmærkningen, når ballonen oppustes. Det kunne føre til alvorlige komplikationer som f.eks. dissektion, perforering, skader på intima, trombose, myokardieiskæmi, behov for yderligere kirurgiske indgreb, myokardieinfarkt, arytmi, stentemboli, total okklusion af koronararterien og død.
- Udvid ikke stenten, hvis den ikke er korrekt placeret i karret.
- Ufuldstændig udvidelse af stenten kan medføre proceduremæssige komplikationer, som kan resultere i patientskade.
- Fjern ikke stenten fra leveringssystemet, da dette kan beskadige stenten og/eller føre til stentembolisme. Koronarstentleveringssystemet benyttes som én enkelt enhed.
- Enheden må aldrig fremføres eller tilbagetrækkes, hvis der er ukendt modstand, da dette kunne medføre vævslesioner eller beskadigelse af enheden. Hvis der mærkes usædvanlig modstand på noget tidspunkt under adgang til læsionen før implementering af stenten, skal stentsystemet og ledetekateret fjernes som én enkelt enhed.
- Kontrollér, at al luft er lukket ud af ballonen, før ballonkateteret trækkes ud af behandlingsområdet. Hele proceduren skal udføres under fluoroskopi af høj kvalitet. Hvis stentens placering ikke kan bekræftes, må stenten ikke udvides.
- Under proceduren skal der sørges for passende blodfortyndende og kardilaterende behandling af patienten efter behov. Blodfortyndende behandling skal gives i henhold til de aktuelle medicinske retningslinjer, og behandlingen skal opretholdes i et tidsrum, som fastlægges af lægen efter proceduren.
- Placering af stenten kan muligvis påvirke synligheden af sidegrenene.
- Ved behandling af flere læsioner bør den distale læsion først forsynes med stent, efterfulgt af stenting af den proximale læsion. Denne teknik afbøder behovet for at krydse den proximale stent ved placering af den distale stent, og reducerer risikoen for forskubbelse.
- Brug ikke luft eller nogen form for gasformigt medie til at oppuste ballonen.
- Brug ikke kontrastmaterialerne Ethiodol eller Lipiodol.
- Udsæt ikke leveringssystemet for organiske opløsningsmidler (f.eks. alkohol el.lign.).
- Det anbefales at fjerne peel-off mærkaten af hensyn til sporbarheden, før emballagen bortskaffes.
- Vær forsigtig ved krydsning af en nyligt indsat stent med en intravaskulær ultralyd (IVUS), en koronar ledetråd eller et ballonkateter for at undgå at forstyrre stentens placering, opposition og/eller geometri.
- Dette produkt kan muligvis udgøre en biologisk fare efter brug. Håndtering og bortskaffelse af produkterne skal udføres i overensstemmelse med den accepterede medicinske praksis og gældende lokale love og regler. Håndtering og bortskaffelse af produkterne er ikke Alvimedicas ansvar.

#### MRI-SIKKERHED

Ikke-kliniske forsøg har påvist, at stenten er MR-betinget. Patienter kan scannes sikkert under følgende betingelser:

- Statisk magnetfelt på 1,5-Tesla (1,5T) eller 3,0-Tesla (3,0T).
- Maks. rumligt gradientfelt på mindre end eller lig med 10T/m.
- Normal driftstilstand: Maks. helkrops specifikt absorptionsstashed (SAR) på:
  - 2,0 W/kg for 15 minutters scanning ved normal driftstilstand ved 1,5T.
  - 2,0 W/kg for 15 minutters scanning ved normal driftstilstand ved 3,5T.

### 3.0 T RF-opvarmning

Ved ikke-kliniske forsøg med kropsspoleexcitation producerede stenten en maksimal temperaturstigningsforskel på 1,3 °C ved eksponering for en maksimal specifik absorptions-hastighed (SAR) på 3,4 W/kg ved 15 minutters scanning i et 3.0T MR-system (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A software, München, Tyskland). Skalering af SAR og observeret opvarmning angiver, at SAR på 2,0 W/kg ville forventes at medføre en lokaliseret temperaturstigning på mindre end 1,0 °C.

### 1.5 T RF-opvarmning

Ved ikke-kliniske forsøg med kropsspoleexcitation producerede stenten en maksimal temperaturstigningsforskel på 1,1 °C ved eksponering for en maksimal specifik absorptions-hastighed (SAR) på 1,4 W/kg ved 15 minutters scanning i et 1,5T MR-system (Siemens Espree, SYNGO MR B17 software, München, Tyskland). Skalering af SAR og observeret opvarmning angiver, at SAR på 2,0 W/kg ville forventes at medføre en lokaliseret temperaturstigning på mindre end 2,0 °C.

**Forsigtig:** RF opvarmningsadfærden skalerer ikke med statisk feltstyrke. Enheder, som ikke udviser påviselig opvarmning ved én feltstyrke, kan udvise højere værdier af lokaliseret opvarmning ved en anden feltstyrke.

### MR-artefakt

MR-billedekvvaliteten kan blive påvirket, hvis interesseområdet er det samme eller relativt tæt på enhedens position, og det kan være nødvendigt at optimere MR-billeddannelsesparametrene. Formen af de forventede artefakter følger den omtrentlige kontur af enheden, udvidet radialt op til 0,8 cm fra implantatet. Når enheden optages med seksensere foreskrevet i standarden, kan stentlumen ikke visualiseres.

## INFORMATION OM LÆGEMIDLET

### Virkningsmekanisme

Rapamycin kan fungere som cytotastatikum ved at blokere celledeling tidligt i celcyklussen (G1-fasen) og sætte cellerne tilbage til deres hviletilstand. Rapamycin binder først et cyclophilin FKBP12, og dette kompleks binder og hæmmer funktionen af mTOR (rapamycins pattedyrsmål), et serin/threoninkinase, der f.eks. fremmer cellevækst, formering og overlevelse. mTOR fungerer som en central styring, som regulerer initiering af translation via den eukaryotiske initieringsfaktor 4E, og ribosomal p70 S6 kinasebane.

### Metabolisme

Rapamycin metaboliseres i vid udstrækning af det hepatiske CYP3A4-system, og er også et substrat i tarmvæggens p-glykoproteinpumpe. Totalekstraktion af rapamycin påvirkes af begge disse baner, og udviser store forskelle mellem patienter. Størstedelen af de syv metabolitter dannes via O-demethylation eller hydroxylation. Metabolitterne tegner sig for mindre end 10 % af rapamycins immunsupprimerende aktivitet. Disse metabolitter udskilles i galde og fæces. Halveringstiden for rapamycin er fra 57 til 62 timer, hvorfor dosering en gang om dagen er mulig. Farmakologiske undersøgelser har påvist, at plasmaniveauer over 15 ng/ml nemt kan opnås og blev godt tolereret hos patienter behandlet med rapamycin. Da rapamycin er yderst lipidløseligt, frigives der dog næsten intet stof i blodbanerne under stentplacering på løsningsstedet, og efter stentimplantation fremmer diffusionsgradienten eluering i vævet, hvilket igen begrænser mængderne af frit cirkulerende rapamycin.

### Lægemedelinteraktioner efter indgivelse af rapamycin

Der er ikke udført undersøgelser af lægemedelinteraktioner med CORACTO™ rapamycin-eluerende koronarstentleveringssystem. Rapamycin metaboliseres i vid udstrækning af cytokromet P450 3A4

(CYP3A4) i tarmvæggen og leveren, og er udsat for udstrømning fra enterocytter i tyndtarmen af P-glykoprotein (P-gp). Derfor kan absorption og efterfølgende eliminering af systemisk absorberet rapamycin blive påvirket af lægemedler, som påvirker disse proteiner. Inhibitorer for CYP3A4 og P-gp kan øge rapamycinniveauerne, mens inducerende stoffer i CYP3A4 og P-gp kan reducere rapamycinniveauerne. Den farmakokinetiske interaktion mellem oralt indgivet rapamycin og samtidigt indgivne lægemedler behandles nedenfor. Der er ikke udført undersøgelser af lægemedelinteraktioner med andre lægemedler end de nedenfor beskrevne.

#### • Ketoconazol

Indgivelse af flere doser af ketoconazol havde betydelig indvirkning på hastigheden og omfanget af absorption og eksponering for rapamycin efter indgivelse af en oral formulering af rapamycin, hvilket afspejles i stigningerne i rapamycin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  og AUC på henholdsvis 4,3 gange, 38 % og 10,9 gange. Den endelige halveringstid for rapamycin ændredes dog ikke. Rapamycin i enkeltloser påvirkede ikke den stabile tilstand af koncentrationerne af ketoconazol i plasma efter 12 timer. Det anbefales, at man ikke indgiver oral opløsning af rapamycin og orale tableter sammen med ketoconazol.

#### • Rifampin

Forudgående behandling af 14 raske frivillige med flere doser af rifampin, 600 mg dagligt i 14 dage, efterfulgt af en enkelt dosis på 20 mg rapamycin øgede væsentligt totalekstraktionen af rapamycin i oral dosis med 5,5 gange (område = 2,8 til 10), hvilket udgør en gennemsnitlig reduktion i AUC og Cmax på henholdsvis ca. 82 % og 71 %. Hos patienter, hvor rifampin er indikeret, bør man overveje alternative behandlingsmidler med lavere potentiale for enzyminduktion.

#### • Diltiazem

Samtidig oral indgivelse af 10 mg af en oral opløsning af rapamycin og 120 mg diltiazem hos 18 raske frivillige havde betydelig indvirkning på rapamycins biotilgængelighed. Rapamycin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  og AUC blev øget henholdsvis 1,4, 1,3 og 1,6 gange. Rapamycin påvirkede ikke farmakokinetikken for hverken diltiazem eller dets metabolitter desacetyldiltiazem og desmetyldiltiazem.

#### • Cyklosporin

Farmakokinetiske enkeltosisinteraktioner mellem cyklosporin og rapamycin blev undersøgt for totalt rapamycinformuleringer i undersøgelser med 24 raske frivillige. Sammenlignet med de resultater, der blev opnået ved indgivelse af kun oral rapamycin, øgede oral indgivelse af 10 mg rapamycin 4 timer efter en enkelt dosis på 300 mg cyklosporin i bløde gelatinekapsler den gennemsnitlige rapamycin-AUC med mellem 33 % og 80 % og øgede gennemsnitlig rapamycin  $C_{max}$  med 33 % til 58 %, afhængigt af sirolimusformuleringen. Halveringstiden for rapamycin blev ikke nævneværdigt påvirket. Gennemsnitlig AUC og gennemsnitlig  $C_{max}$  for cyklosporin blev ikke nævneværdigt påvirket.

#### • Lægemedler, som kan indgives samtidigt uden dosisjustering

Der blev ikke observeret klinisk væsentlige farmakokinetiske lægemedelinteraktioner i undersøgelser af lægemedlerne anført nedenfor i forbindelse med oralt indgivet rapamycin. Rapamycin og disse lægemedler kan indgives samtidigt uden dosisjustering.

- Acyclovir
- Digoxin
- Glyburid
- Nifedipin
- Norgestrel/ethinyløstradiol

- Prednisolon
- Sulfamethoxazol med trimethoprim

#### • Andre lægemedelinteraktioner

Lægemedler, som kan øge koncentrationerne af rapamycin i blodet, omfatter:

- Calciumkanalblokkere: nicardipin, verapamil
- Antisvampemidler: clotrimazol, fluconazol, itraconazol
- Macrolidantibiotika: clarithromycin, erythromycin, troleandomycin
- Gastrointestinale prokinetiske midler: cisaprid, metoclopramid
- Andre lægemedler: bromocriptin, cimetidin, danazol, HIV-proteaseinhibitorer (f.eks. ritonavir, indinavir)

Lægemedler, som kan reducere rapamycinniveauerne, omfatter:

- Antikonvulsive midler: karbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- Antibiotika: rifabutin, rifapentin

Disse lister er ikke udtømmende.

Der bør udvises forsigtighed ved indgivelse af lægemedler eller andre stoffer, som metaboliseres af CYP3A4, samtidig med implantation af CORACTO™-stenter.

#### • Grapefrugt-juice:

Grapefrugt-juice reducerer CYP3A4-medieret metabolisme af rapamycin.

#### • Plantepreparater:

Perikon (*Hypericum perforatum*) inducerer CYP3A4 og P-glykoprotein. Da rapamycin er et substrat for både cytokrom CYP3A4 og P-glykoprotein, foreligger den mulighed, at brugen af perikon hos patienter, der modtager CORACTO™-stenter, kan resultere i reducerede rapamycinniveauer.

#### • Vaccination

Immunosuppressive stoffer kan påvirke reaktionen på vaccination. Vaccinationer kan derfor være mindre virkningsfulde i et stykke tid efter modtagelse af en CORACTO™-stent. Brugen af levende vacciner bør undgås; levende vacciner kan omfatte, men er ikke begrænset til vacciner for mæslinger, fåresyge, røde hunde, oral polio, BCG, gul feber, skoldkopper og TY21a tyfus.

#### • Interaktioner ved forsøg i lægemiddellaboratorium

Der er ikke udført undersøgelser af interaktioner af rapamycin i almindeligt anvendte kliniske laboratorieforsøg.

#### • Mutagenese, carcinogenicitet og reproduktiv toksikologi

Genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktiv toksicitet af CORACTO™-stenter er ikke blevet evalueret. Genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktiv toksicitet af rapamycin er dog blevet undersøgt i bakterie- og pattedyrsceller in vitro og i laboratoriedyr in vivo.

Rapamycin var ikke genotoksisk i in vitro bakterielle omvendte mutationsforsøg, i kromosomforandringsforsøg på kinesisk hamster ovarieceller, i fremadmutationsforsøg i muselymfoceller eller i in vivo musmikronukleusforsøg.

Potentielle bivirkninger i forbindelse med rapamycin (efter oral indgivelse):

- Unormal leverfunktionstest
- Anæmi

- Artralgi
- Diarré
- Hyperkolesterolemí
- Overfølsomhed, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner
- Hypertriglyceridæmi
- Hypokalæmi
- Infektioner
- Interstitiel lungesygd om
- Leukopeni
- Lymfom og andre ondartede svulster
- Trombocytopeni

- Forbered oppustningsanordningen i henhold til brugsvejledningen før start af proceduren.
2. Tag forsigtigt leveringsystemet ud af dets beskyttelsesrør.
  3. Kontrollér, at diameter og længde af stenten er hensigtsmæssig i henhold til det kar, som skal behandles.

**Bemærk:** Korrekt størrelse af stenten er vigtig for vellykket indsættelse af stenten. Normalt skal størrelsen af stenten vælges, så den passer til diameteren af referencekarret, og så den svarer til længden af læsionen. Stenten må hellere være lidt for stor end lidt for lille.

4. Tag forsigtigt produktet ud af emballagen, og efterse det omhyggeligt for bugter, bøjninger og alle former for skader. Undgå berøring med alle fremmede overflader før brug i patienten for at bevare produktets sterilitet.
5. Anbring stentleveringssystemet lodret med spidsen nedad. Undersøg produktet og kontrollér, at stenten er centreret mellem de guldne markører, som er uigennemtrængelige for røntgenstråler.

**Bemærk:**

- Enhver skade på leveringsystemet kan reducere de ønskede brugsegenskaber.
  - Brug ikke produktet, hvis der konstateres nogen som helst fejl.
  - Berør eller håndtér ikke stenten for at forhindre skader på stenten eller forskubelse af stenten.
6. Klargør oppustningsenheden med fortyndet kontrastmiddel.
  7. Fyld sprøjten på 20 cc med saltopløsning. Gennemskyld omhyggeligt og rutinemæssigt ledetråds-lumenet.
  8. Fastgør oppustningsenheden til en stophane, og fastgør derpå stophanen til oppustningsporten. Kontrollér, at komponenterne er korrekt forbundet. Klargør oppustningsenheden i overensstemmelse med producentens anvisninger.
  9. Når stenten er blevet leveret i den korrekte position ved mållæsionen, åbnes stophanen til leveringsystemet, og der udføres negativt træk, indtil leveringsssystemets oppustningslumen er udluftet, hvorpå der slippes til neutral position.

**Bemærk:**

- Brug ikke luft eller nogen form for gasformigt medie til at oppuste ballonen.
  - Påfør ikke negativt tryk på stentleveringssystemet, før stenten er placeret i mållæsionen.
10. Denne procedure (trin 9) kan gentages 2-3 gange for at udlufte stentleveringssystemet fuldstændigt.

**Bemærk:**

- Den samme procedure kan udføres med en sprøjte i stedet for oppustningsenheden.
  - Anvend ikke negativt tryk på systemet med oppustningsenheden, mens leveringsystemet indføres i karret. Det kunne føre til forskubelse af stenten.
11. Sørg for, at kateterhylinerindføringsanordningen/ledekateteret holdes stabile.

**B. LEVERINGS- OG INDSÆTTELSESPROCEDURE**

1. Klargør det vaskulære adgangssted i henhold til standard PTCA-praksis.
2. Det anbefales kraftigt at udvide læsionen med et PTCA-kateter på forhånd.
3. Fremfør stentleveringssystemet over ledetråden (maks. diam. 0,014") gennem den hæmostatiske ventil. Den hæmostatiske ventil skal være helt åben, mens produktet indføres.

**Bemærk:** Hvis man møder modstand, må passagen ikke forceres, da det kan føre til skader på stenten eller forskubelse af stenten fra ballonen. Kontrollér, at ledekateteret er i den korrekte position, og at dets spids er stationær.

4. Fremfør stentleveringssystemet under direkte fluoroskopisk visualisering.
5. Placér stenten hen over læsionen ved hjælp af de proksimale og distale røntgenabsorberende markører på ballonen som referencepunkt.
6. Oppust forsigtigt ballonen til den tilsigtede kardiameter for at udvide stenten. Følg mærkningen på produktet angående det korrekte oppustningstryk. Fluoroskopisk visualisering under stentudvidelsen skal benyttes for at kunne bedømme den optimale stentdiameter sammenlignet med karret korrekt. Optimal udvidelse og korrekt størrelse kræver, at stenten er i fuld kontakt med arterievæggen.

**Bemærk:**

- Hvis stentens positionering ikke er optimal, bør man ikke udføre udvidelse af stenten. Overstig ikke det nominelle sprængtryk angivet på mærkaten. Overudvidelse og underudvidelse af stenten kan føre til flere forskellige komplikationer.
  - Udvid ikke stenten ud over overensstemmelsesdiagrammet på mærkaten.
  - Hvis der mærkes nogen form for modstand på noget som helst tidspunkt enten under adgang til læsionen eller under fjernelse af leveringsystemet efter implantation af stenten, skal hele systemet fjernes som én enkelt enhed.
7. Spænd den roterende hæmostatiske ventil.

**C. INDSÆTTELSES- OG UDTAGELSESPROCEDURE**

1. Luk luften ud af ballonen ved at udføre negativt træk i oppustningsenheden. Giv ballonen tid til at blive helt tømt for luft. Deflation af ballonen bekræftes ved, at der ikke længere er kontrastmiddel i ballonen.
2. Åbn den roterende hæmostatiske ventil helt.
3. Træk meget langsomt ballonen væk fra stenten, idet det negative tryk bevares for forsigtigt at løsrive ballonen fra stenten.
4. Når ballonen er blevet fuldstændig tømt for luft, trækkes leveringsystemet forsigtigt tilbage fra ledekateteret under fluoroskopi, mens ledetråden holdes på plads.
5. Spænd den roterende hæmostatiske ventil.

**Bemærk:** Hvis der mærkes nogen usædvanlig modstand, når leveringsystemet trækkes ud, skal stentleveringssystemet og ledekateteret trækkes ud som én enkelt enhed. Dette skal gøres under direkte visualisering med fluoroskopi.

6. Gentag angiografisk billedannelse for at vurdere området med stenten. Hvis stenten er underudvidet, positioneres det oprindelige leveringsystem eller et andet kateter med en passende diameter, og de foregående trin gentages for at udvide stenten til den påkrævede diameter.

Stentudtagelsesmetoder (brug af yderligere tråde, slynger og / eller forceps) kan resultere i yderligere traume på koronararteret og / eller det vaskulære adgangssted. Komplikationerne kan omfatte blødning, hæmatomer eller pseudoaneurysme.

**GARANTIBETINGELSER**

Alvimedica garanterer, at der er udvist diligen s ved design og fremstilling af dette instrument. På grund af biologiske variationer mellem enkeltpersoner er intet produkt 100 % effektivt i alle tilfælde.

**POTENTELLE BIVIRKNINGER**

- Yderligere indgreb (perkutane, kirurgiske indgreb (akut CABG)
- Allergisk reaktion eller lægemiddelreaktion på trombocytfuncti onshæmmere / blodfortyndende midler / kontrastmiddel / stentmateriale
- Arytmi
- Hjertetamponade
- Skader på raske intima
- Død
- Dissektion
- Emboli (luft)
- Hæmorrhagi/blødning
- Hæmatom
- Infektion
- Myokardieinfarkt
- Myokardieiskæmi
- Perforation
- Pseudoaneurysme
- Restenose (som kræver fornyet indgreb/ikke fornyet indgreb)
- Stentemboli
- Stenttrombose (inklusive sen og meget sen)
- Slagtilfælde
- Trombose
- Total okklusion af koronararterien
- Karspasme

**BRUGSVEJLEDNING**

Påkrævede materialer (Bemærk: Disse materialer medfølger ikke i produktemballagen)

MATERIALE
Passende ledekateter
10-20 cc sprøjter
Sterilt hepariniseret saltvand
0,014" ledetråd
Indføringshylster
Roterende hæmostatisk ventil
Kontrastfortyndet 1:1 med normalt saltvand
Oppustningsanordning
Trevejsventil
Hensigtsmæssig antikoagulerings- og trombocytfuncti onshæmmende medicinsk behandling

**A. FORBEREDELSE**

1. Efterse produktpakken for skader på emballagen og steril barriere.

**Bemærk:**

- Brug ikke enheden, hvis steriliteten af den indvendige emballage er blevet brudt, hvis pakken er beskadiget, eller hvis enhedens mærkning er ufuldstændig.

## SRPSKI

Derfor, og eftersom Alvimedica ikke har nogen kontrol over de betingelser, under hvilke produktet benyttes efter salg eller over valg af patienter og anvendelsesmetoder, fralægger Alvimedica sig enhver garanti hvad angår produktet, både udtrykkeligt og underforstået, herunder uden begrænsning garantiene for salgbarhed og egnethed til et bestemt formål. Alvimedica er hverken direkte eller indirekte ansvarlig for eventuelle personskader eller skader på eller tab påført nogen person, som måtte opstå på grund af misbrug af produktet, og Alvimedica er heller ikke ansvarlig eller erstatningspligtig, direkte eller indirekte, for eventuelle personskader, skader eller tab, som måtte opstå på grund af genbrug eller gensterilisering.

### BESKYTTELSE AF INTELLEKTUELLE EJENDOMSRETTIGHEDER

Alle varemærker, logoer, opfindelser, sagkundsaber, teknologier, fortrolige informationer og andre intellektuelle ejendomsrettigheder for dette produkt tilhører udelukkende Alvimedica. Alvimedica forbeholder sig alle rettigheder til at gøre fordringer gældende, søge og/eller bruge retsmidler ved retsmyndighederne i tilfælde af krænkelse vedrørende eventuel uautoriseret brug eller misbrug af intellektuel ejendom eller reverse engineering i forbindelse med produktet.

### CORACTO™ KORONARNI STENT SISTEM DOVODA SA OTPUŠTANJEM RAPAMICINA

Pre upotrebe pažljivo pročitati sva uputstva. Obratite pažnju na sva upozorenja i mere predostrožnosti naznačene u ovim uputstvima. Ako ne uradite tako, može doći do komplikacija.

#### OPIS UREDAJA

##### 1. CORACTO™ KORONARNI STENT SISTEM DOVODA SA OTPUŠTANJEM RAPAMICINA uključuje:

Coracto™ stent sistem je EtO (etilen oksid) sterilisan, proizvod za jednokratnu upotrebu napravljen od intrakoronarnog stenta sa proširljivim balonom montiranim na PTCA (jednokanalni) sistem dovoda sa rapidno promenljivim balonom. Stent je proizveden od 316LVM medicinskog nerđajućeg čelika. Stentovi su dostupni u različitim dužinama, uključujući 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm i mogu se proširiti do različitih promera uključujući 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm, and 4,0 mm. Maksimalni promer glavne cevi koji odgovara za korišćenje u sistemu je 0,014". Omotač stenta je sastavljen od aktivnog sastojka rapamicina i neaktivnog sastojka PLGA, kopolimera poli(D,L-laktid-ko-glikolid-kiseline u odnosu 50:50. Količina leka je 1,7 µg rapamicin/mm<sup>2</sup> ukupne površina stenta.

Unutrašnji promer stenta (mm)	Dužina stenta (mm)	Minimum Kompatibilnosti Vođećeg Katetera ID	Nominalni Pritisak (atm)	Nominalni pritisak rasprskavanja (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

##### 2. Opis komponente sa lekom

Rapamicin je makrolid, proizvod bakterije Streptomyces hygroscopicus iz zemlje. Njegova molekulska formula je C<sub>41</sub>H<sub>76</sub>NO<sub>13</sub>, a njegova molekulska masa je 914,2g/mol. Hemijsko ime za rapamicin je (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexsadekahidro-9,27-dihidroksi-3-[[1R]-2-[[1S,3R,4R]-4-hidroksi-3-metoksicikloheksil]-1-metiletil]-10,21-dimetoksi-6,8,12,14,20,26-hexsаметil-23,27-epoksi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oksazaciklohentriakontin-1,5,11,2,8,2,9(4H,6H,31H)-penton.

#### ŠTA JE U PAKOVANJU

Coracto™ Koronarni Stent Sistem Dovoda Sa Otpuštanjem Rapamicina sadrži jedno Uputstvo Za Upotrebu (UZU) u svakom pakovanju.

**Sterilnost:** Ovaj uređaj je sterilisan etilen oksidom. Spoljašnja kesica od folije je namenjena samo za zaštitu od svetla i vlažnosti (malo papirno pakovanje sadrži sredstvo za upijanje (silikonski gel) je uključeno zbog apsorpcije preostale vlažnosti). Sadržaj sterilne ambalaže koja je u kesici od folije je sterilan. Odlaganje praha od silikonskog gela zajedno sa ambalažom.

**Jednokratna upotreba:** Ovaj uređaj je samo za jednokratnu upotrebu. Ne ponavljajte sterilizaciju. Ne koristite ako je pakovanje otvoreno ili oštećeno.

**Čuvanje:** Čuvati na suvom, tamnom, hladnom mestu. Zaštićeno od svetlosti. Ne vaditi iz kartona pre nego što ste spremni za upotrebu.

Čuvati na 25°C; odstupanja su dozvoljena do 10-30°C.

#### INDIKACIJE

Pacijenti koji imaju simptomatsko ishemijsko srčano oboljenje povezano sa stenotičnim ili restenotičnim lezijama (≤30 mm) u koronarnim arterijama (sa referentnim promerom suda od 2,5 mm do 4,0 mm) i koji su odgovarajući za PTCA (Perkutana Transluminalna Koronarna Angioplastika) zahvate.

#### KONTRAINDIKACIJE

- Pacijenti kod kojih je antitrombotična i/ili antikoagulaciona terapija kontraindikovana.
- Pacijenti sa lezijom koja sprečava potpuno naduvavanje balon katetera ili pravilno smeštanje stenta ili sistema za dovod.
- Pacijenti koji imaju hipersenzitivnost ili kontraindikacije na sirolimus (rapamicin) ili strukturo povezanu jedinjenja zotarolimus, everolimus, tacrolimus, ili srodne lekove, ili bilo koje analoge ili derivative.
- Pacijenti sa poznatom alergijom na metal ili kontrastna sredstva.

#### UPOZORENJA

- Proizvod treba da koristi samo iskusen lekar sa adekvatnom obukom za tehnike perkutane koronarne intervencije.
- Procedura treba da se izvodi samo u bolnicama gde može urgentno da se izvede koronarni arterijski bajpas grafta u slučaju stehnih ili po život opasnih komplikacija.
- Pravilna selekcija pacijenata je neophodna u slučaju tromboze, vaskularnih komplikacija i / ili rizika od krvarenja.
- Pre korišćenja proizvoda, potpuno pročitajte sva uputstva za upotrebu pre procedure.
- Ne koristiti ovaj proizvod ako postoji mogućnost da pakovanje nije sterilno ili ako uređaj izgleda oštećeno ili iskrivljeno.
- Ne koristiti proizvod ako mu je istekao rok upotrebe.
- Ne koristiti ponovo, reciklirati ili ponovo sterilisati ovaj proizvod. Ovo će uticati na učinak proizvoda. Proizvod možda neće izdržati opterećenja nastala ponovljenom upotrebom. Čišćenje ili prerada komponenta katetera izloženih biološkim materijalima može izazvati štetne efekte pri upotrebi uređaja.
- Pacijentima treba dati odgovarajuću antikoagulantnu i / ili antitrombotičnu terapiju. U slučaju neodgovarajuće medicinske terapije, može doći do tromboze stenta.
- Pri implantiranju preklapajućeg stenta, koristiti stent istog materijala da bi se otklonila mogućnost korodiranja metala.
- Osobe alergične na nerđajući čelik mogu doživeti alergijsku reakciju na ovaj implantat.
- Ako se oseti bilo kakav otpor tokom kontakta sa lezijom ili uklanjanja sistema dovoda posle implantacije stenta, ceo sistem treba ukloniti kao jednu celinu.
- CORACTO™ stent dostiže nominalni promer proširenja kada je balon sistema dovoda naduven pod pritiskom od 8 bara. Balon sistema dovoda ne treba naduvati pod pritiskom koji bi bio toliko visok da proširi stent više nego što je promer određenog krvnog suda ili pod pritiscima koji prevazilaze zadati maksimalni pritisak.
- Posle upotrebe, ovaj proizvod može da bude biološki opasan po okolinu. Upotreba i odlaganje proizvoda je u skladu sa prihvaćenom medicinskom praksom i važećim lokalnim zakonima i propisima. Alvimedica nije odgovorna za rizike i/ili druge probleme koji mogu da nastanu usled nepravilnog rukovanja i/ili odlaganja proizvoda.

#### MERE OPREZA

- Ne uklanjati stent iz sistema dovoda. Ovaj stent ne može da se uklanja i stavlja na mesto drugog balon katetera kao zamena.
- U slučaju bilo kakvog oštećenja etikete koje utiče na preciznu identifikaciju proizvoda, preporučljivo je ne koristiti uređaj.

- Ne izlagati predugo svetlosti.
- Proizvod čuvati na hladnom, suvom i tamnom mestu.
- Ne prekoračivati Procenjeni Pritisak Pucanja (RBP) pri naduvavanju balona kao što je naznačeno na etiketi. Ovo može dovesti do ozbiljnih komplikacija kao što su disekcija, perforacija, oštećenja intime, tromboza, ishemijska miokarda, dodatna hirurška intervencija, infarkt miokarda, aritmija, embolija stenta, potpuno začepljenje koronarne arterije i smrt.
- Ne proširivati stent ako nije pravilno postavljen u krvnom sudu.
- Nepotpuno širenje stenta može da uzrokuje proceduralne komplikacije koje mogu povrediti pacijenta.
- Ne uklanjati stent iz sistema dovoda jer uklanjanje može da ošteti stent i/ili dovede do embolizacije stenta. Koronarni stent sistem dovoda se koristi kao jedna celina.
- Nikada ne pomerajte ili uvlačite uređaj uprkos nepoznatom otporu, pošto to može da izazove povredu tkiva ili oštećenje uređaja. Ako se zapazi neobičan otpor u bilo kom trenutku dodira sa lezijom pre ugrađivanja stenta, stent sistem i vodeći kateter treba da se uklone kao jedna celina.
- Proveriti da li je balon potpuno ispušan pre izvlačenja balon katetera iz tretiranog područja. Celu proceduru treba izvoditi uz nadzor visokokvalitetnom fluoroskopijom. Ako lokacija stenta ne može da se potvrdi, ne proširivati stent.
- Tokom procedure neophodno je pacijentu obezbediti odgovarajuću terapiju antikoagulantima i koronarnim vazodilatatorima prema potrebi. Antikoagulantnu terapiju treba davati u skladu sa trenutnim medicinskim smernicama i nastaviti tokom perioda koji odredi lekar posle procedure.
- Smeštanje stenta može da ugrozi prohodnost bočne grane.
- Kod tretiranja višestrukih lezija, prvo treba stentirati distalnu leziju, a zatim proksimalnu leziju. Ova tehnika smanjuje potrebu za prelazanjem preko proksimalnog stenta pri smeštanju distalnog stenta i smanjuje šanse za premeštanje.
- Ne koristiti vazduh ili bilo koje gasovito sredstvo za naduvavanje balona.
- Ne koristiti kontrastne materijale Etilodol ili Lipiodol.
- Ne izlagati sistem dovoda organskim razređivačima (npr. alkohol, itd.).
- Poželjno je ukloniti odlepljivu etiketu u svrhe praćenja pre odlaganja pakovanja.
- Mora se paziti pri prelazanju preko novopostavljenog stenta intravaskularnim ultrazvukom (IVUS), koronarne glavne cevi, ili balon katetra da bi se izbeglo ugrožavanje položaja stenta, otpor i/ili oblika.
- Posle upotrebe, ovaj proizvod može da bude biološki opasan po okolinu. Rukovanje i odlaganje proizvoda mora biti u skladu sa važećom medicinskom praksom i važećim lokalnim zakonima i propisima. Alvimedica nije odgovorna za rukovanje proizvodom i njegovo odlaganje.

#### BEZBEDNOST MAGNETNE REZONANSE

Neklinička ispitivanja su pokazala da stent ispunjava uslove za MR. Pacijent može da bude bezbedno skeniran pod sledećim uslovima:

- Statičko magnetno polje od 1,5-Tesla (1,5T) ili 3,0-Tesla (3,0T).
- Maksimalni prostorni gradijent polja manji ili jednak 10T/m.
- Mod normalnog funkcionisanja: Maksimalna specifična konstanta apsorpcije (SAR) celog tela od:
  - 2,0 W/kg za 15 minuta skeniranja u modu normalnog funkcionisanja na 1,5T.
  - 2,0 W/kg za 15 minuta skeniranja u modu normalnog funkcionisanja na 3,0T.

#### 3,0 T Dielektrično Zagrevanje

U nekliničkim testiranjima sa ekscitacijom tela kalema, stent je proizveo maksimalno povećanje diferencijalne temperature od 1,3°C pri izloženosti maksimalnoj specifičnoj konstanti apsorpcije (SAR) od 3,4 W/kg za 15 minuta skeniranja u 3,0T MR sistemu (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A softver, Minhen, Nemačka). Srazmernost SAR i zapaženog zagrevanja pokazuje da bi SAR od 2,0 W/kg trebalo da doprinese povećanju lokalizovane temperature za manje od 1,0 °C.

#### 1,5 T Dielektrično Zagrevanje

U nekliničkim testiranjima sa ekscitacijom tela kalema, stent je proizveo maksimalno povećanje diferencijalne temperature od 1,1°C pri izloženosti maksimalnoj specifičnoj konstanti apsorpcije (SAR) od 1,4 W/kg za 15 minuta skeniranja u 1,5T MR sistemu (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A softver, Minhen, Nemačka). Srazmernost SAR i zapaženog zagrevanja pokazuje da bi SAR od 2,0 W/kg trebalo da doprinese povećanju lokalizovane temperature za manje od 2,0 °C.

**Oprez:** Ponašanje dielektričnog zagrevanja nije u srazmeri sa snagom statičnog polja. Uređaji koji ne pokazuju приметno zagrevanje pri jednoj snazi polja mogu da pokažu visoke vrednosti lokalizovanog zagrevanja pri drugoj snazi polja.

#### MR Artefakt

Kvalitet slike MR može biti ugrožen ako je u istom području kao uređaj ili relativno blizu položaju uređaja, i može biti neophodno optimizovati parametre MR snimanja. Oblik očekivanih artefakata približno prati konturu uređaja i radijalno se širi do 0,8 cm od implantata. Kada se uređaj snima postupkom koji je propisan standardom, lumen stenta je neprimetan.

#### INFORMACIJE O LEKU

##### Način Delovanja

Rapamicin može da se ponaša kao citostatičko sredstvo, blokirajući ćelijsku proliferaciju rano u njenom razvoju (faza G1) i vraćajući ćelije u stanje mirovanja. Rapamicin prvo vezuje ciklofilin FKBP12, i ovaj kompleks vezuje i inhibira funkciju mTOR (sarski cilj rapamicina), serin/teonin kinaza sa ulogom kao što je ćelijski rast, proliferacija, i opstanak. mTOR se ponaša kao centralni kontroler, regulišući translaciju kroz eukariotski inicijalni faktor 4E, i vezu ribozomske kinaze p70 S6.

##### Metabolizam

Rapamicin se u velikoj meri metabolise hepatskim CYP3A4 sistemom, a takođe je i supstrat u p-glikoproteinskoj pumpi intestinalnog zida. Na izlučivanje rapamicina utiču obe ove reakcije i postoji velika varijabilnost od pacijenta do pacijenta. Većina od sedam metabolita se formira preko O-demetilacije ili hidrosilacije. Metaboliti utiču na manje od 10% imunosupresantskih aktivnosti rapamicina. Ovi metaboliti se izlučuju preko žuči i fecesa. Vreme poluraspada rapamicina se kreće oko 57-62 sati, što omogućava doziranje jedanput dnevno. Farmakološke studije su otkrile da se nivoi plazme preko 15 ng/ml lako postiču i da se veoma dobro podnose kod pacijenata tretiranih rapamicinom. Ipak, pošto je rapamicin veoma rastvorljiv u mastima, skoro nijedan lek se ne oslobađa u krvotok za vreme ugrađivanja stenta kod lezije, a posle implantacije stenta, difuzioni gradijent podstiče otapanje u tkivo, ponovo ograničavajući količine slobodnog rapamicina u optičaju.

##### Interakcije sa lekovima prema oralnoj upotrebi rapamicina

Studije o interakcijama sa lekovima nisu sprovedene sa CORACTO™ Koronarnim Stent Sistemom Dovoda sa Otpuštanjem Rapamicina. Rapamicin se u velikoj meri metabolise citohromom P450 3A4 (CYP3A4) u zidovima creva i jetri i pod uticajem je isticanju zbog

enterocita u tankom crevu pod P-glikoproteinom (P-gp). Dakle, na apsorpciju i naknadnu eliminaciju sistemski apsorbovanog rapamicina mogu da utiču lekovi koji utiču na ove proteine. Inhibitori CYP3A4 i P-gp mogu da povećaju nivo rapamicina, dok stimulatori CYP3A4 i P-gp mogu da smanje nivo rapamicina.

O farmakokinetikim interakcijama između oralno-primenjenog rapamicina i istovremeno primenjenih lekova biće reči ispod. Studije o interakcijama sa lekovima nisu bile izvođene sa drugim lekovima osim onih opisanih ispod.

##### • Ketokonazol

Višestruke doze primenjenog ketokonazola značajno su uticale na brzinu i količinu apsorpcije izloženost rapamicinu posle oralne upotrebe rapamicina, što se odražava na povećanje rapamicina  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  i AUC od 4,3-fold, 38% i 10,9-fold, povezano s tim. Ipak, terminalni t1/2 rapamicina se nije promenio. Jedna doza rapamicina nije uticala na stabilnost koncentracije ketokonazola u plazmi tokom 12 sati. Preporučeno je da se rapamicin oral solution i oralne tablete ne primenjuju sa ketokonazolom.

##### • Rifampin

Predtretman 14 zdravih volontera višestrukim dozama rifampina, 600 mg dnevno tokom 14 dana, praćen jednom dozom rapamicina od 20 mg, veoma je povećalo izlučivanje oralno unetog rapamicina za 5,5-fold (opseg 2,8 do 10), što predstavlja smanjenje srednje vrednosti za AUC i  $C_{max}$  od oko 82% i 71% u vezi s tim. Kod pacijenata kojima je rifampin preporučan, treba razmotriti alternativne terapijske agense sa nižim potencijalom za indukciju enzima.

##### • Diltiazem

Simultana oralna primena 10 mg rapamicin oralnog rastvora i 120 mg diltiazema kod 18 zdravih volontera značajno je uticalo na bioraspoloživost rapamicina. Kod rapamicina  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  i AUC su bili povećani 1,4-, 1,3-, i 1,6-fold, povezano s tim. Rapamicin nije uticao na farmakokinetiku ni diltiazema ni njegovih metabolita desacetildiltiazema i desmetildiltiazema.

##### • Ciklosporin

Farmakokinetičke interakcije između ciklosporina i rapamicina na jednoj dozi su ispitivane za dva oralna oblika rapamicina u studijama sa 24 zdrava volontera. U preduženju sa rezultatima dobijenim kada je rapamicin oralno upotrebljavan sam, oralna upotreba 10 mg rapamicina 4 sata posle jedne doze od 300 mg ciklosporina u mekim želatinskim kapsulama povećala je srednju vrednost AUC rapamicina za 33% do 80% i povećala je srednju vrednost  $C_{max}$  rapamicina za 33% do 80% u zavisnosti od oblika sirolimus. Vreme poluraspada rapamicina nije bitno promenjeno. Kod ciklosporina srednja vrednost AUC i srednja vrednost  $C_{max}$  nisu značajno promenjene.

##### • Lekovi koji se mogu upotrebljavati zajedno bez prilagodavanja doze

Klinički značajne farmakokinetičke interakcije između dva leka nisu zapažene u studijama sa lekovima navedenim ispod u vezi sa oralno upotrebljenim rapamicinom. Rapamicin i ovi lekovi mogu se primenjivati zajedno bez prilagodavanja doze.

- Aciklovir
- Digoksin
- Gliburid
- Nifedipin
- Norgestrel/etinil estradiol
- Prednizolon
- Sulfametoksazol/trimetoprim

#### • Interakcije sa drugim lekovima

Lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju rapamicina u krvi obuhvataju:

- Blokatori kalcijumskih kanala: nikardipin, verapamil
- Antimikotički agensi: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Makrolidni antibiotici: klaritromicin, eritromicin, troleandomicin
- Gastrointestinalni prokinetički agensi: cisaprid, metoklopramid
- Drugi lekovi: bromokriptin, cimetidin, danazol, inhibitori HIV-proteaze (npr. ritonavir, indinavir)

Lekovi koji mogu da smanje nivoe rapamicina obuhvataju:

- Antikonvulzanti: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Antibiotici: rifabutin, rifapentin

Ovim se lista ne završava.

Treba obratiti pažnju kada se lekovi ili druge supstance koje se metabolišu preko CYP3A4 upotrebljavaju istovremeno sa implantacijom CORACTO™ stenta.

#### • Sok od grejpfruta:

Sok od grejpfruta smanjuje metabolizam rapamicina preko CYP3A4

#### • Biljni preparati:

Kantarion (*Hypericum perforatum*) indukuje CYP3A4 i P-glikoprotein. Pošto je rapamicin supstrat i za citohrom CYP3A4 i za P-glikoprotein, postoji mogućnost da upotreba kantariona kod pacijenata sa CORACTO™ stentom izazove smanjenje nivoa rapamicina.

#### • Vakcinacija

Imunosupresanti mogu uticati na reakciju na vakcinaciju. Vakcinacije dakle mogu biti manje efikasne neko vreme posle ugradnje CORACTO™ stenta. Treba izbeći korišćenje živih vakcina; žive vakcine uključuju, ali ne samo njih, one za male boginje, zauške, rubelu, oralnu polio, BCG, žutu groznicu, varicelu i TY21a vakcinu protiv tifusa.

#### • Laboratorijski testovi interakcija sa lekovima

Ne postoje studije o interakcijama rapamicina u standardno izvršenim kliničkim laboratorijskim testovima.

#### Mutagenaza, Karcinogeneza i Reproductivna Toksičnost

Genotoksičnost, karcinogeneza i reproduktivna toksičnost CORACTO™ stentova nije procenjena. Ipak, genotoksičnost, karcinogeneza, i reproduktivna toksičnost rapamicina je istražena u bakterijskim i ćelijama sisara in vitro i na laboratorijskim životinjama in vivo.

Rapamicin nije bio genotoksičan na in vitro Ames testu, na testu hromozomske aberacije jajne ćelije kineskog hrčka, testu upravne mutacije ćelija limfoma kod miša, ili testu in vivo na mikronukleusu miša.

Moguće Štetne Posledice Povezane sa Rapamicinom

(Za Oralnu Upotrebu):

- Abnormalni rezultati funkcije jetre
- Anemija
- Artralgije
- Djareja
- Hiperholesterolemija
- Hipersenzitivnost, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne tipove reakcija
- Hipertigliceridemija
- Hipokalemija
- Infekcije

- Intersticijalne bolesti pluća
- Leukopenija
- Limfom i drugi maligniteti
- Trombocitopenija

#### POTENCIJALNE ŠETNE POSLEDICE

- Dodatna intervencija (perkutana, hirurška intervencija (urgentna peracija bajpasa koronarne arterije grafom) CABG
- Alergijske reakcije ili reakcije na lekove na antitromboticne agense/antikoagulative agense/kontrastna sredstva/stent materijal
- Aritmija
- Tamponada srca
- Oštećenja intime
- Smrt
- Disekcija
- Embolija (vazduh)
- Hemoragija/Krvarenje
- Hematom
- Infekcija
- Infarkt miokarda
- Ishemija miokarda
- Perforacija
- Pseudoaneurizma
- Restenoza (zahteva i/ili ne zahteva ponovljenu intervenciju)
- Embolija stenta
- Tromboza stenta (uključujući kasnu i veoma kasnu)
- Moždani udar
- Tromboza
- Potpuno začepljenje koronarne arterije
- Spazam krvnog suda

#### UPUTSTVO ZA UPOTREBU

Potrebni materijali (Napomena: Ovi materijali nisu uključeni u pakovanje proizvoda)

MATERIJAL
Odgovarajući vodeći kateter
10-20 cc špricvi
Sterilni Heparinizovani Fiziološki Rastvor
0,014" glavna cev
Uvodni omotač
Rotirajući hemostatski ventil
Kontrast razblažen 1:1 u fiziološkom rastvoru
Uređaj za naduvavanje
Trokraki sigurnosni ventil
Odgovarajući antikoagulative i antitrombotički lekovi

#### A. PRIPREMA

1. Proveriti da li pakovanje proizvoda ima oštećenja i sterilni omotač.

##### Napomene:

- Ne koristiti uređaj u slučaju da je ugrožena sterilnost unutrašnjosti pakovanja, pakovanje oštećeno ili je etiketa uređaja nepotpuna.
  - Pre početka procedure, pripremiti uređaj za napumpavanje prema Uputstvu Za upotrebu.
2. Pažljivo izvaditi sistem dovoda iz zaštitnog omotača.
  3. Utvrditi da li su promer i dužina stenta odgovarajući za tretirani krvni sud.

**Napomena:** Tačna veličina stenta je važna za uspešno stentiranje. U načelu, veličina stenta treba da odgovara promeru referentnog

krvnog suda i da odgovara dužini lezije. Malo veća dužina stenta je bolja od nedovoljne dužine.

4. Lagano izvaditi proizvod iz pakovanja i pažljivo proveriti da li ima iskrivljenja, ulegnuća i bilo koji tip oštećenja. Izbeći kontakt sa stranim površinama pre upotrebe u pacijentu da bi se održala sterilnost proizvoda.
5. Sa vrhom na dole, usmeriti stent sistem dovoda vertikalno. Ispitati proizvod i potvrditi da je stent smešten između rentgenski vidljivih zlatnih markera.

#### Napomene:

- Bilo kakvo oštećenje na sistemu dovoda može da umanj karakteristike željenih performansi.
  - Ne koristiti ako postoji bilo kakav nedostatak.
  - Ne dodirivati ili nositi stent da bi se sprečilo oštećenje ili pomeranje stenta.
6. Pripremiti uređaj za naduvavanje sa razblaženim kontrastnim sredstvom.
  7. Napuniti špic od 20 cc fiziološkim rastvorom. Ubrizgati pažljivo u šupljinu glavne cevi na rutinski način.
  8. Povezati uređaj za naduvavanje za sigurnosni ventil, a onda povezati sigurnosni ventil za otvor za naduvavanje. Proveriti da li su komponente pravilno povezane. Pripremiti uređaj za naduvavanje u skladu sa proizvođačevim uputstvima.
  9. Posle smeštanja stenta na odgovarajuću poziciju kod ciljne lezije otvoriti sigurnosni ventil sistema dovoda i povući negativno do izlaska vazduha iz šupljine za naduvavanje sistema dovoda i onda pustiti do neutralnog položaja.

#### Napomene:

- Ne koristiti vazduh ili bilo koje gasovito sredstvo za naduvavanje balona.
  - Ne izlagati stent sistem dovoda negativnom pritisku pre smeštanja stenta na ciljnu leziju.
10. Ovaj postupak (korak 9) može se ponoviti 2 do 3 puta za potpuno izvlačenja vazduha iz stent dovodnog sistema.

#### Napomene:

- Isti postupak može da se izvrši špicem umesto uređaja za napumpavanje.
- Ne izlagati sistem sa uređajem za naduvavanje negativnom pritisku dok se sistem dovoda smešta u krvni sud. Ovo može da izazove pomeranje stenta.

11. Obezbediti stabilnost uvodnika za omotač katetera/vodeći kateter.

#### B. PROCEDURA UGRADNJE I RASPOREĐIVANJA

1. Pripremiti vaskularnu prilaznu stranu po standardima PTCA prakse.
2. Vrlo je preporučljiva pre-dilatacija lezije PTCA kateterom.
3. Postaviti stent sistem dovoda preko glavne cevi (maks. promer 0,014") kroz hemostatski ventil. Hemostatski ventil treba da bude potpuno otvoren dok se proizvod uvodi.

**Napomena:** Ako se pojavi bilo kakav otpor, ne forsirati prolazak, jer to može prouzrokovati oštećenje stenta ili pomeranje stenta iz balona. Proveriti da li je vodeći kateter na tačnom položaju i da je njegov vrh nepokretan.

4. Postaviti stent sistem dovoda pod direktnom fluoroskopskim vizualizacijom.

5. Postaviti stent preko lezije koristeći rentgenski vidljive proksimalne i distalne markere na balonu kao referentnu tačku.

## SWENSKA

### Coracto™ RAPAMYCIN-avgivande KORONARSTENT LEVERANSSYSTEM

Läs noga igenom alla instruktioner före användning. Följ alla varningar och försiktighetsåtgärder som anges i den här handboken. Underlåtenhet att göra detta kan leda till komplikationer.

#### BESKRIVNING AV UTRUSTNING

##### 1. Coracto™ Rapamycin-Avgivande Koronarstent Leveranssystem omfattar:

The CORACTO™ koronar stentsystem är EtO steriliserad produkt för engångsbruk som består av en ballong-expanderbar intrakoronär stent förmonterad på PTCA ballong snabbt-utbytande (Monorail) leveranssystem. Stenten är gjord av rostfritt stål 316LVM av medicinsk kvalitet. Stentarna finns i flera längder, inklusive 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm och kan utökas till olika diametrar inklusive 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm och 4,0 mm. Den maximala diametern hos styrtråden lämplig för användning med systemet är 0,014 ". Stent-beläggningen är sammansatt av den aktiva beståndsdelarna rapamycin och den inaktiva ingrediensen PLGA, en sampolymer av poly (D, L-mjölkk-co-glykolsyra, 50:50). Läkemedel-innehåll: 1,7 mikrogram rapamycin / mm<sup>2</sup> total stentytan.

Stentens innerdiameter (mm)	Stentlängd (mm)	Minimal styrkateter kompatibilitet ID	Nominellt tryck (atm)	Nominellt explosionstryck (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Substans komponentbeskrivning

Rapamycin är en makrocyclisk lakton-produkt av jordbakterien *Streptomyces hygroscopicus*. Dess molekylformel är C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>13</sub> och dess molekylvikt är 914,2g / mol. Det kemiska namnet för rapamycin (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9-27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacyclohentrincontine-1,5,11,28,29 (4H, 6H, 31H) -pentone.

#### HUR PRODUKTEN LEVERERAS

Coracto™ Rapamycin-Avgivande Koronarstent Leveranssystem levereras med enkel instruktionsboken (IFU) i varje förpackning box. **Steril:** Denna enhet är steriliserad med etylenoxid. Den yttre foliepåse är avsedd att ge skydd mot ljus och fukt (ett litet papper förpackning som innehåller ett torkmedel (kiselgel) ingår för absorption av restfukt). Innehållet i steril förpackning placeras inne foliepåsen är steril. Kast kiselgel påse med förpackningen.

**Engångsbruk:** Den här enheten är endast för engångsbruk.

Omsterilisera inte. Använd inte om förpackningen är öppnad eller skadad.

**Lagring:** Förvaras torrt, mörkt och svaltt. Skyddas från ljus. Ta inte bort kartongen innan den är klar för användning. Förvara vid 25 °C; avvikelser i temperatur: 10-30 °C

#### SYMPTOM

Patienter med symptomatisk ischemisk hjärtsjukdom i samband med stenotiska lesioner eller restenotiska (≤30 mm) i kransartärerna (med en referensbehållare med en diameter på 2,5 mm till 4,0 mm) och som är redo för PTCA (perkutana koronar intervention)-procedurer.

- Za širenje stenta nežno naduti balon do promera ciljnog krvnog suda. Pratiti podatke sa etikete proizvoda za odgovarajući pritisak pri naduvavanju. Fluoroskopska vizualizacija tokom širenja stenta treba da se koristi zbog pravilne procene optimalnog promera stenta u odnosu na krvni sud. Optimalno širenje i odgovarajuća veličina podrazumevaju da stent bude u potpunom kontaktu sa arterijskim zidom.

#### Napomene:

- Širenje stenta ne treba izvoditi ako položaj stenta nije optimalan. Ne sme se prekoračiti Procenjeni Pritisak Pucanja koji je naznačen na etiketi. Prekomerno širenje ili nedovoljno širenje stenta mogu dovesti do više komplikacija.
- Ne širite stent preko granice usklađenosti koja se nalazi na etiketi.
- Ako se oseti bilo kakav otpor tokom kontakta sa lezijom ili uklanjanja sistema dovoda posle implantacije stenta, ceo sistem treba ukloniti kao jednu celinu.
- Zategnuti rotirajući hemostatski ventil.

#### ZAŠTITA INTELKTUALNE SVOJINE

Alvimedica ima jedinstveno pravo na sve zaštitne znakove, logoe, patente, znanje, tehnologiju, poverljive informacije i ostalo intelektualno vlasništvo vezano za ovaj proizvod. Alvimedica zadržava sva prava da zahteva, tuži, i/ili traži pravno zadovoljenje pred sudskim organima u slučaju prekršaja koji se odnosi na bilo kakvu neovlašćenu upotrebu ili zloupotrebu intelektualne svojine ili obrnutog inženjeringa vezanih za ovaj proizvod.

#### C. POSTUPAK SMEŠTANJA I UKLANJANJA

- Izduvati balon negativnim povlačenjem na uređaju za naduvavanje. Ostaviti dovoljno vremena za potpuno izduvavanje balona. Izduvavanje balona treba da se potvrdi odsustvom kontrasta u balonu.
- Potpuno otvoriti rotirajući hemostatski ventil.
- Veoma polako izvući balon iz stenta zadržavajući negativan pritisak da bi se balon lagano uklonio iz stenta.
- Kada je balon potpuno izduvan, pažljivo izvući sistem dovoda iz vodećeg katetera pod fluoroskopijom dok se glavna cev zadržava na svom mestu.
- Zategnuti rotirajući hemostatski ventil.

**Napomena:** Ako se pojavi bilo kakav neobičan otpor pri izvlačenju dovoda, stent sistem dovoda i vodeći kateter treba ukloniti kao jednu celinu. Ovo se mora izvesti pod direktnom vizualizacijom pomoću fluoroskopije.

- Ponoviti angiografiju za procenu stentiranog područja. Ako stent nije dovoljno proširen, pažljivo postaviti originalni sistem dovoda ili drugi kateter sa odgovarajućim promerom i ponoviti prethodne korake da bi se stent proširio do odgovarajućeg promera.

Metode vađenja stenta (korišćenje dodatnih cevi, hvataljki i/ili forcepsa) može da izazove dodatnu povredu koronarnog suda i/ili strane vaskularnog prilaza. Komplikacije mogu da obuhvate krvarenje, hematome ili pseudoaneurizmu.

#### USLOVI GARANCIJE

Alvimedica garantuje da su sve potrebne mere preduzete pri dizajnu i proizvodnji ovog instrumenta. Zbog bioloških razlika između pojedinaca nijedan proizvod nije 100% efikasan u svakom slučaju. Međutim, pošto Alvimedica nema kontrolu nad uslovima pod kojim se proizvod koristi posle prodaje, izborom pacijenata i načinima primene; Alvimedica odriče sve garancije koje se odnose na proizvod, izražene ili implicirane uključujući, bez ograničenja, komercijalne, pogodne za određene namene. Alvimedica nije direktno ili indirektno odgovorna za bilo kakve povrede ili oštećenja ili smrt bilo koje osobe kao posledicu pogrešnog korišćenja proizvoda, niti je Alvimedica odgovorna ili u obavezi, za bilo koju povredu, oštećenje ili gubitak koji su mogli nastati ponovljenom upotrebom ili ponovljenom sterilizacijom.

## KONTRAIKATIONER

- Patienter som genomgått trombocythämmande och / eller antikoagulantbehandling är kontraindicerad.
- Patienter som bedöms ha en vision som förhindrar fullständig inflationen på en angioplastikballong eller korrekt placering av stenten eller leveranssystemet.
- Patienter med överkänslighet eller kontraindikation för siriolimus (rapamycin) eller strukturellt besläktade föreningar zotarolimus, everolimus, takrolimus, eller liknande läkemedel, eller någon analog eller derivat
- Patienter med kända allergier mot metall eller kontrastmedel.

## VARNINGAR

- Produkten skall endast användas av erfarna läkare som har fått lämplig utbildning för perkutan koronar intervention tekniker.
- Proceduren ska endast utföras på sjukhus där kan utföras akut koronar bypass-kirurgi effektivt vid potentiellt skadliga eller till och med dödliga komplikationer.
- Förnuftig uralv av patienter krävs vid trombos, vaskulära komplikationer och / eller blödningsrisk.
- Innan du använder produkten, läs alla instruktioner noggrant innan proceduren utförs.
- Använd inte produkten där integriteten hos den sterila förpackningen är komprometterad eller om enheten verkar vara skadad eller böjd.
- Använd inte produkten efter utgångsdatum.
- Inte återanvänd, re-processer eller re-steriliser produkten. Detta kommer att påverka produktens prestanda. Produkten är inte avsedd att tåla påkänningar för återanvändning. Rengöring eller uppberedning av kateter komponenter som utsätts för biologiskt material kan leda till negativa hälsoeffekter när återanvändas.
- Lämplig antikoagulantia och / eller trombocythämmande behandling bör användas på patienter. Genom olämplig medicinsk behandling, stentrombos förekommer.
- Vid implantering av överlappande stentar använd samma material för att förhindra risken för korrosion.
- Personer som är allergiska mot rostfritt stål kan få en allergisk reaktion mot detta implantat.
- Skulle något motstånd kännas när som helst under antingen lesion, insättning eller borttagande av leveranssystemet efter stentimplantation ska hela systemet avlägsnas som en enda enhet.
- The CORACTO™ Stent når sin nominella expanderad diameter när leveranssystemets ballong blåses vid ett tryck av 8 bar. Leveranssystemets ballongen skall inte pumpas genom tryck så högt att stenten expanderas mer än den avsedda diametern eller tryck som överstiger det förutbestämda maximala trycket.
- Efter användning kan denna produkt vara en potentiell biologisk. Hantering och bortskaftande av produkterna bör vara i enlighet med vedertagen medicinsk praxis och gällande lokala lagar och förordningar. Alvimedica är inte ansvarig för faror och / eller andra problem som kan uppstå på grund av felaktig hantering och / eller bortskaftande av produkterna.

## FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Ta inte bort stenten från leveranssystemet. Denna stent kan inte tas bort och placeras på en annan ballongkateter för användning.
- Vid eventuella problem med läsbarhet av etiketten som påverkar korrekt identifiering av produkten, är det inte rekommenderat att använda enheten.
- Utsätt inte för ljus för alltför lång tid.
- Förvara produkten i svart, torkt och mörk plats.
- Överskrid inte Nominellt explosionstryck (RBP) enligt vad som anges på produktetiketten när du blåser upp ballongen. Detta kan leda till allvarliga komplikationer liknande som dissektion, perforering, skada på intima delarna, trombos, myokardial ischemi,

ytterligare kirurgiska ingrepp, myokardinfarkt, arytm, stent emboli, total okklusion av kransartären och död.

- Inte expandera stenten om det inte är korrekt placerad i kärlet.
- Ofullständig expansion av stenten kan orsaka processuella komplikationer som leder till patientskada.
- Ta inte bort stenten från leveranssystem eftersom avlägsnande kan skada stent och / eller leda till stent embolisering. Koronarsten leveranssystem används som en gemensam enhet.
- Aldrig utsätt eller dra enheten mot okända motstånd, eftersom detta kan leda till vävnadstrauma eller enhet skador. Om ovanliga motstånd känns när som helst under lesion tillgång före implementering av stent, bör stentsystemet och styrkateter tas bort som en enda enhet.
- Se till att ballongen är helt tömd innan du drar ballongkateten från behandlingsområdet. Hela proceduren bör utföras under högkvalitetens genomsyn avbildning. Om inte stent plats kan verifieras, inte expandera stenten.
- Under proceduren ska lämplig antikoagulant och koronar vasodilaterande terapi ges till patienten efter behov. Antikoagulantia bör ges enligt gällande medicinska riktlinjer och fortsatte under en tidsperiod som skall fastställas av läkaren efter ingreppet.
- Placering av stenten har potential att kompromettera sidogrensöppnhet.
- Vid behandling av flera skador, bör den distala lesion initialt stentas, följt av stent av den proximala lesion. Denna teknik minskar behovet att korsa den proximala stent i placering av den distala stent och minskar förändringar för lösgöring.
- Använd inte luft eller någon gasformigt medium för att blåsa upp ballongen.
- Använd inte kontrastmedel Ethiodol eller Lipiodol.
- Utsätt inte leveranssystemet för organiska lösningsmedel (dvs. alkohol, etc.).
- Det rekommenderas att ta bort avdragbara etikett för spårbarhetsändamål före bortskaftande av förpackningar.
- Försiktighet måste iaktas när de passerar en nyligen utplacerade stent med en intravaskulär ultraljud (IVUS), koronar ledartråden, eller en ballongkateter för att undvika att störa stent, opposition och / eller geometri.
- Efter användning kan denna produkt vara en potentiell biologisk. Hantering och bortskaftande av produkterna bör vara i enlighet med vedertagen medicinsk praxis och gällande lokala lagar och förordningar. Hantering och avyttring av produkter är inte ansvarig för Alvimedica.

## MRI SÄKERHET

Icke-klinisk testning har visat att det thStent är MR villkorad. Patienter kan scannas säkert under följande betingelser:

- Statiskt magnetfält på 1,5 tesla (1.5T) eller 3,0-Tesla (3,0T).
- Maximal spatialgradientfält mindre än eller lika med 10T / m.
- Normalt driftläge: Maximal specifik absorptionsmängd för hela kroppen (SAR):
  - 2,0 W / kg för 15 minuter av skanning i normalt driftläge vid 1,5T.
  - 2,0 W / kg för 15 minuter av skanning i normalt driftläge vid 3,0T.

## 3,0 T RF Uppvärmning

I icke-kliniska tester med kroppspolemagnetisering producerade stent maximala differensstemperaturökning på 1.3°C genom exponering för en maximal specifik absorptionsmängd (SAR) på 3,4 W / kg i 15 minuter genom att skanna in en 3,0T MRI-system (Siemens Trio , syngo MR A30 4VA30A programvara, München, Tyskland). Skanning av SAR och den observerade uppvärmningen indikerar att SAR 2,0 W / kg skulle förväntas ge en lokal temperaturökning på mindre än 1,0 ° C.

## 1,5 T RF Uppvärmning

I icke-kliniska tester med kroppspolemagnetisering producerade stent maximala differensstemperaturökning på 1,1°C genom exponering för en maximal specifik absorptionsmängd (SAR) på 1,4 W / kg i 15 minuter genom att skanna in en 1,5T MRI-system (Siemens Trio , syngo MR A30 4VA30A programvara, München, Tyskland). Skanning av SAR och den observerade uppvärmningen indikerar att SAR 2,0 W / kg skulle förväntas ge en lokal temperaturökning på mindre än 2,0 ° C. **OBS:** Förändringar i RF uppvärmning inte upptäcks av statisk fältstyrka. Enheter som inte uppvisar detekterbar uppvärmning vid en fältstyrka kan uppvisa höga nivåer av lokala upphettning vid en annan fältstyrka.

## MR-Bild

MR bildkvaliteten kan försämrans om det intressanta området är samma eller relativt nära positionen av stenten, och det kan vara nödvändigt att optimera MR avbildning parametrar. Formen på de projicerade objekt följer den ungefärliga konturen av stenten och sträcker sig radiellt fram till 0,8 cm från implantatet. När anordningen är avbildad med sekvenser som är föreskrivna i standarden, kan stentens hålrum inte visualiseras.

## LÄKEMEDEL INFORMATION

### Verkningsmekanism

Rapamycin kan fungera som ett cytostatiskt medel, blockera cellproliferation tidigt i cellcykeln (G1-fasen), och returnera cellerna till deras vilostånd. Rapamycin binder först en cyklofilin FKBP12, och detta binder till och hämmar funktionen av mTOR (mekanisk syfte av rapamycin), en serin treonin kinas som är ansvarigt för celltillväxt, proliferation och överlevnad. mTOR fungerar som en central styrenhet som reglerar initiering genom eukaryotisk initiering 4E, och ribosomal S6-kinas p70 process.

### Metabolism

Rapamycin metaboliseras i hög grad av CYP3A4-systemet, och är också ett substrat för p-glykoproteinpumpen i tarmväggen. Avslutning av rapamycin påverkas av båda dessa mekanismer och varierar kraftigt mellan patienter. De flesta av de sju metaboliterna som bildas via O-demetylering eller hydroxylering. Metaboliterna utgör mindre än 10% av den immunosuppressiva aktiviteten av rapamycin. Dessa metaboliter utsöndras i gallan och avföring. Halveringstiden av rapamycin mellan 57-62 timmar, vilket innebär att även daglig engångsdos möjligt. Farmakologiska studier har visat att plasmanivåer över 15 ng / ml är lätt att få, och tolererades väl hos patienter behandlade med rapamycin. Eftersom rapamycin är mycket lipidlös, det finns nästan ingen frisättning av läkemedel fi blodflöde under stentning vid lesionområdet och efter införande av stenten, vilket gynnar diffusionsgradient i

### Läkemedelsinteraktioner vid oral användning av rapamycin

Interaktionsstudier har inte utförts med CORACTO™ Rapamycin-avgivande leveranssystem. Rapamycin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) i tarmväggen och levern och genomgår utflöde av enterocyter i tunntarmen av P-glykoprotein (P-gp). Därför absorption och efterföljande elimination av systematisk absorberat rapamycin påverkas av läkemedel som påverkar dessa proteiner. Hämmare av CYP3A4 och P-gp kan öka rapamycin nivåer, medan inducerare av CYP3A4 och mellan oralt tillämpas rapamycin och samtidigt använda läkemedel diskuteras nedan. Interaktionsstudier har inte utförts med andra än de läkemedel som beskrivs nedofor.

### Ketoconazole

Upprepade doser av ketoconazol betydande påverkar hastigheten och graden av absorption och exponering av Rapamycin efter oral applicering, vilket avspglas i en ökning av rapamycin följande engenskaper:

$c_{max}$ ,  $t_{max}$ , och AUC för 4,3-faldig, 38%, och 10,9 gånger. Emellertid troskelvärdet  $t_1 / 2$  av rapamycin inte förändrats. Engångsdos rapamycin påverkade inte steady-state 12-timmarsplasma ketokonazol koncentrationer. Det rekommenderas att rapamycin orala och orala tabletter bör inte användas med ketokonazol.

#### • Rifampin

Förbehandling av 14 friska frivilliga med multipla doser av rifampicin 600 mg dagligen i 14 dagar, följt av en enda 20 mg rapamycin, kraftigt ökat klaringer för rapamycin oral dos av 5,5 gånger (intervall = 2,8 till 10), vilket motsvarar en betydande minskning av AUC och  $C_{max}$  med cirka 82% respektive 71%. Hos patienter där rifampicin är indicerat, skall alternativa läkemedel med mindre risk för enzyminduktion bedömas.

#### • Diltiazem

Den samtidiga oral applicering av 10 mg av en rapamycin oral lösning och 120 mg diltiazem för 18 friska frivilliga påverkas negativt Rapamycin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , och AUC ökade 1,4, 1,3 och 1,6 gånger respektive.. Rapamycin påverkade inte farmakokinetiken för vare sig diltiazem eller dess metaboliter desacetyldiltiazem och desmetyldiltiazem.

#### • Cyclosporin

Undersöktes för två rapamycin orala formuleringar i studier med 24 friska frivilliga singeldos farmakokinetiska interaktioner mellan ciklosporin och rapamycin. Jämfört med de resultat som uppnåts när oral rapamycin användes ensamt, ökar oral användning av 10 mg rapamycin 4 timmar efter en engångsdos av 300 mg cyclosporin mjuka gelatinkapslar signifikant rapamycin AUC med 33% till 80% och ökad genomsnittlig rapamycin  $C_{max}$  med 33 % till 58%, beroende på sirolimus formuleringen. Halveringstiden av rapamycin inte påverkats nämnvärt. Genomsnittlig Cyclosporin AUC och  $C_{max}$  påverkades inte signifikant.

#### • Läkemedel som kan användas utan dosjustering

Kliniskt signifikanta farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner observerades i studier av läkemedel som anges nedan tillsammans med oralt tilläpplad rapamycin. Rapamycin och dessa läkemedel kan användas samtidigt utan dosjustering.

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

#### • Andra läkemedelsinteraktioner

Läkemedel som kan öka rapamycin blodkoncentration inkluderar:

- Kalciumantagonister: Nikardipin, verapamil
- Antimykotiska medel: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Makrolidantibiotika: klaritromycin, erytromycin, troleandomycin
- Motilitetsstimulerande medel: cisaprid, metoklopramid
- Andra läkemedel: bromokriptin, cimetidin, danazol, HIV-proteashämmare (t ex ritonavir, indinavir)

Läkemedel som kan minska rapamycin nivåer inkluderar:

- Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Antibiotika: rifabutin, rifapentin

Dessa listor är inte uttömmande.

Försiktighet bör iaktas när läkemedel eller andra ämnen som metaboliseras av CYP3A4 som används tillsammans med CORACTO™ stentar.

#### • Grapefruktjuice:

Grapefruktjuice minskar CYP3A4-medierad metabolism av rapamycin.

#### • Örtpreparat:

Johannesört (Hypericum perforatum) inducerar CYP3A4 och P-glykoprotein. Eftersom rapamycin är ett substrat för både cytokrom CYP3A4 och P-glykoprotein, finns det en möjlighet att användningen av johannesört hos patienter som använder CORACTO™ Stent kan resultera i minskade rapamycin nivåer.

#### • Vaccinering

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination. Vaccinering kan därför vara mindre effektiv under en viss tid efter att ha tagit en CORACTO™ stent. Användning av levande vacciner ska undvikas; levande vacciner kan innefatta, men är inte begränsade till, de för mässling, påssjuka, röda hund, oral polio BCG, gula febern, vattkoppor och TY21a tyfus.

#### • Laboratorietest av läkemedelsinteraktioner

Det har inte förekommit några studier av samspelet mellan rapamycin i vanligen använda kliniska laboratorietester.

#### • Mutagens Cancerframkallande och Reproduktion Toxikologi

Genotoxicitet, carcinogenicitet och reproduktionstoxicitet CORACTO™ Stent har inte utvärderats, och reproduktionstoxicitet rapamycin studerats på bakterie- och däggdjursceller i laboratoriet och i försöksdjur in vivo.

Rapamycin var inte genotoxiskt i bakteriella omvända mutations analysen in vitro, den kinesiska hamsterovarie cell kromosomavvikelser analys, mus lymfom cell framåtmutationstest, eller in vivo musmikrokärntest in.

Potentiella biverkningar relaterade till Rapamycin (efter oral användning):

- Onormala leverfunktionstester
- Anemi
- Artralgi
- Diarré
- Hyperkolesterolem
- Överkänslighet, anafylaktiska / anafylaktiska reaktioner
- Hypertriglyceridemi
- Hypokalemi
- Infektioner
- Interstiell lungsjukdom
- Leukopeni
- Lymfom och andra maligniteter
- Trombocytopeni

#### POTENTIELLA BIVERKNINGAR

- Ytterligare ingrepp (perkutan, kirurgisk intervention (Akut CABG))
- Allergiska reaktioner eller läkemedel på trombocythämmande medel / antikoagulationsparameterna agenter / kontrastmedel / stentmaterial
- Arytmi
- Hjärttamponad
- Skador på friska intima delarna
- Död
- Dissektion
- Emboli (luft)
- Hemorragi / Blödning
- Hematom
- Infektion

- Hjärtinfarkt
- Myokardischemi
- Perforering
- Pseudoaneurysm
- Restenos (Kräva och / eller inte kräver åter ingripande)
- Stent emboli
- Stenttrombos (Inklusive sent och mycket sent)
- Slaganfall
- Trombos
- Totalt Ocklusion av kransartären
- Käril Spasm

#### BRUKSANVISNING

Material som krävs (Obs: Dessa material är inte inkluderade i paketet av produkten)

MATERIAL
Lämpliga styrkateter
10-20 cc sprutor
Steril hepariniserad saltlösning
0,014 " styrtråd
Införingshylsa
Roterande hemostatiska ventil
Kontrast utspädd 1: 1 med normal saltlösning
Uppumpningsanordning
Trevågskran
Lämplig antikoagulation och trombocyttaggregationshämmande läkemedel

#### A. FÖRBEREDELSE

1. Inspektera paketet av produkten mot skador av förpackningen och steril barrär.

#### OBS:

- Använd inte apparaten om innerförpackningen sterilitet äventyras, är paketet skadat eller enhet märkning är ofullständig.
  - Innan du startar förarbetet, förbereda uppumpningsanordning enligt bruksanvisningen.
2. Försiktigt bort leveranssystemet från dess skyddande rör.
  3. Se till att diametern och längden hos stenten är lämpligt i enlighet med det behandlade kärlet.

**OBS:** Korrekt stent dimensionering är viktigt för en framgångsrik stent. I allmänhet stent storlek bör väljas för att matcha diametern hos referenskärlet och för att motsvara längden av lesionen. Svag stentöverdimensionering är att föredra att underdimension.

4. Ta försiktigt bort produkten ur förpackningen och inspektera noggrant för vrida, böja och någon typ av skador. Undvik kontakt med främmande ytor innan de används i patienten för att bibehålla produktens sterilitet.
5. Med spetsen nedåt, orient stentmatningsssystemet vertikalt. Undersök produkten och kontrollera att stenten är centrerad mellan radiopaka guldmarkörer.

#### OBS:

- Eventuella skador på leveranssystem kan minska de önskade prestandaegenskaper.
  - Använd inte om några defekter noteras.
  - Rör inte eller hantera stenten för att förhindra stent skada eller stent rubbas.
6. Förbered uppblåsningsanordning med utspädd kontrastmedium.
  7. Fylla 20 ml spruta med saltlösning. Spola noggrant ledarlumen

## РУССКИЙ

### СИСТЕМА ДОСТАВКИ КОРОНАРНОГО СТЕНТА, ВЫДЕЛЯЮЩЕГО РАПАМИЦИН СОРАСТО™

Внимательно прочитайте все инструкции перед использованием. Отметьте все предупреждения и противопоказания, указанные в этих инструкциях. Невыполнение этих требований может привести к осложнениям.

#### ОПИСАНИЕ УСТРОЙСТВА

1. Система доставки коронарного стента, выделяющего рапамидин Sorasto™ включает:

Система коронарного стента CORACTO™ – это стерилизованный этиленоксидом продукт одноразового использования, изготовленный из баллонно расширяемого интракоронарного стента, предстенового на систему доставки с баллонным катетером (MonoRail) для чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластики. Стент изготовлен из медицинской нержавеющей стали 316LVM. Стенты доступны в нескольких длинах, в том числе 9 мм, 13 мм, 17 мм, 21 мм, 24 мм, 28 мм, 32 мм и могут расширяться до различных диаметров, включая 2,5 мм, 2,75 мм, 3,0 мм, 3,5 мм и 4,0 мм. Максимальный диаметр проводника, пригодный для использования с системой, — 0,014». Покрытие стента включает активное вещество рапамидин и неактивное ПЛГА, сополимер D,L-лактида и гликолида в пропорции 50:50. Содержание лекарственного средства составляет 1,7 мкг рапамидина/мм<sup>2</sup> общей поверхности стента.

Внутренний диаметр стента (мм)	Длина стента (мм)	ID минимального совместного направляющего катетера	Номинальное давление (атм)	Установленное давление расширения (атм)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16

#### 2. Описание лекарственного компонента

Рапамидин – это макроциклический лактоновый продукт почвенных бактерий *Streptomyces hygroscopicus*. Его молекулярная формула C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>, его молекулярная масса 914,2 г/моль. Химическое название для рапамидина (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)9,10,12,13,14,2,1,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-гексадекагидро-9,27-дигидрокси-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклопексил]-1-метилэтил]-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-23,27-эпокси-3Н-пиридо[2,1-c][1,4]оксазазациклохентриаконтин-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-пентон.

#### КАК ПОСТАВЛЯЕТСЯ ПРОДУКТ

Система доставки коронарного стента, выделяющего рапамидин Sorasto™ поставляется с одной инструкцией по использованию в каждой упаковке.

**Стерильность:** Это устройство стерилизуется этиленоксидом. Внешний чехол из фольги предназначен только для обеспечения защиты от света и влажности (небольшой бумажный пакетик, содержащий сушильный агент (силикагель), включен для поглощения остаточной влажности). Содержимое стерильной упаковки, расположенной внутри пакета из фольги, является стерильным. Утилизировать саше силикагеля вместе с упаковкой.

**Одноразовое использование:** Эти устройства только для одноразового использования. Не рестерилизовать. Не использовать, если пакет поврежден или открыт.

**Хранение:** Хранить в сухом, темном, прохладном месте. Защи-

- пá ett rutinmässigt sätt.
- Bifoga inflationen enhet till en kran, och sedan bifoga kranen till inflations porten. Se till att komponenterna är korrekt anslutna. Förbered uppblåsningsanordning i enlighet med tillverkarens instruktioner.
  - Efter att ha levererat stenten i lämpligt läge på målet skadan öppna kranen till leveranssystemet och dra negativ tills avluftning inflations lumen leveranssystemet och sedan släppa till neutralläge.

#### OBS:

- Använd inte luft eller någon gasformigt medium för att blåsa upp ballongen.
  - Dra inte negativt tryck på stentinmatningssystemet innan placering av stenten i mållesionen.
- Detta förfarande (steg 9) kan upprepas två till tre gånger för att fullständigt de-luft stentinmatningssystemet.

#### OBS:

- Samma procedur kan göras med en spruta i stället av uppblåsningsanordningen
  - Utsätt inte undertryck på systemet med inflations enheten medan införa leveranssystemet i kärlet. Detta kan leda till stent förskjutning.
- Se till kateter sheathinförare / styrkateter stabilitet.

## B. LEVERANS OCH ANVÄNDNING FÖRFARANDE

- Förbered vaskulära tillgång webbplats enligt standard PTCA praxis.
- Det rekommenderas att i förväg vidga skadan med en PTCA kateter.
- För fram stentinmatningssystemet över ledaren (max. diam. 0,014 ") genom den hemostatiska ventilen. hemostasventilen bör vara helt öppen medan produkten införs.

**OBS:** Om du stöter på något motstånd, inte tvinga passage, eftersom det kan orsaka stent skada eller stent förskjutning från ballongen. Se till att den styrande katetern är i rätt läge och att dess spets är stationär.

- Avancera stentinmatningssystemet under direkt fluoroskopisk visualisering.
- Placera stenten tvärs lesionen med hjälp av proximala och distala radiopaka markörer på ballongen som referenspunkt.
- Om du vill expandera stenten försiktigt blåsa upp ballongen till riktade kardidiametern. Följ produktmärkningen för korrekt lufttryck. Den fluoroskopisk visualisering under stentexpansion bör användas för att på rätt bedöma den optima stentdiametern jämfört med kärlet. Optimal expansion och korrekt dimensionering kräver att stenten är fullt i kontakt med artärväggen.

#### OBS:

- Expansion av stenten bör inte vidtas om stent positionering är inte optimal. Inte Överskrida Nominellt Explosionstryck enligt vad som anges på etiketten. Stent överexpansion och underexpansion kan leda till flera komplikationer
  - Inte expandera stenten utöver överensstämmelse diagrammet på etiketten.
  - Skulle något motstånd kännas när som helst under antingen lesion, insättning eller borttagande av leveranssystemet efter stentimplantation ska hela systemet avlägsnas som en enda enhet.
- Dra åt roterande hemostatiska ventilen.

## C. installations- och borttagningsproceduren

- Tömna ballongen genom att dra negativt på uppblåsningsanordning. Ge tillräckligt med tid för full ballong deflation. Tömning av ballongen ska bekräftas genom avsaknad av kontrast i åtmin ballongen.
- Fullt öppna roterande hemostasventilen.
- Mycket långsamt dra ballongen från stenten och upprätthålla undertryck för att försiktigt lossa ballongen från stenten.
- När ballongen har varit helt tömd, dra leveranssystemet från styrkatetern under genomlysning med bibehållen styrtråden placerad.
- Dra åt roterande hemostatiska ventilen.

**OBS:** Om någon ovanlig motstånd märks när man tar ut, ska leveranssystemet och styrkateter tas bort som en enda enhet. Detta måste göras under direkt visualisering med genomlysning.

- Upprepa angiografisk avbildning för att bedöma stent området. Om stenten under dilaterad, försiktigt placera ursprungliga leveranssystemet eller annan kateter med lämplig diameter och upprepa föregående steg för att expandera stenten till önskad diameter.

Stent hämtning metoder (användning av ytterligare ledningar, snaror och / eller pinsett) april resultera i ytterligare trauma till kranskärl och / eller vaskulära tillgångsplats. Komplikationer inkluderar blödning marsch, hematom eller pseudoaneurysm.

#### GARANTIVILLKOR

Alvimedica intygar rimliga försiktighetsåtgärder har använts i design och tillverkning av detta instrument. På grund av två biologiska variationer mellan individer, är ingen produkt 100% effektiv i varje enskilt fall. Därför och eftersom Alvimedica har ingen kontroll över villkoren i trä produkten i undantagsfall efter försäljning, val av patienter och metoderna för ansökan, Alvimedica ansvarfriskrivning alla garantier avseende på produkten, uttryckligen eller underförstått including servers, utan begränsning, av handelsbarhet, lämplighet för ett visst ändamål. Alvimedica är inte direkt eller indirekt ansvarig för eventuell skada eller skada på eller förlust av någon person Till följd av felaktig användning av produkten, inte heller ansvariga Alvimedica, direkt eller indirekt, för någon skada, skada eller förlust som marschen resultat från re- använda eller återsterilisering.

#### IMMATERIALRÄTT SKYDD

Alla varumärken, logotyper, uppfinningar, know-how, teknik, patentskyddad information och andra immateriella rättigheter av produkten kasseras tillhör endast Alvimedica. Alvimedica förbehåller sig alla rättigheter två efterfrågan, stämna, söka lättad innan rättsliga myndigheter i händelse av en överträdelse om någon vill säga otillåten användning eller missbruk av immateriella rättigheter eller reverse engineering relaterade produkten.

щать от света. Не извлекать из картонной упаковки до непосредственного использования. Хранить при 25°C; экстрюзия допускает-ся при температуре от 10 до 30°C.

#### ПОКАЗАНИЯ

Пациенты, которые имеют симптоматическую ишемическую болезнь сердца, связанную со стенотическими или рестенотическими поражениями ( $\leq 30$  мм) в коронарных артериях (с исходным диаметром сосуда от 2,5 мм до 4,0 мм) и которые подлежат процедуре чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Пациенты, для которых противопоказана антиромбоцитарная и/или антикоагулянтная терапия.
- Пациенты, которые, как считается, имеют поражение, которое предотвращает полное раскрытие баллона для ангиопластики или правильное размещение системы стента или доставки.
- Пациенты с повышенной чувствительностью или с противопоказаниями к сиролимузу (рапамцину) или структурно родственным соединениям эторолимуза, зверолимуза, такролимуса, или аналогичных препаратов, или любого аналога или их производного.
- Пациенты с аллергией на металл или контрастные средства.

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Продукт должен быть использован только опытными врачами, которые были надлежащим образом подготовлены к методам чрескожных коронарных вмешательств.
- Процедура должна выполняться только в больницах, в которых в случае потенциально вредных или опасных для жизни осложнений может быть быстро проведена операция экстренного коронарного шунтирования.
- В случае риска тромбозов, сосудистых осложнений и/или кровотечения необходим разумный отбор пациентов.
- Перед использованием изделия перед процедурой внимательно прочитайте все инструкции по применению.
- Не используйте продукт, если целостность стерильной упаковки была нарушена, или если устройство имеет повреждения или перекручено.
- Не используйте продукт после истечения срока годности.
- Не используйте повторно, в том числе для того же пациента, не стерилизуйте повторно. Это повлияет на производительность продукта. Продукт может быть не в состоянии выдерживать нагрузки повторного использования. Очистка или повторная обработка компонентов катетера, подверженных действию биологических материалов, может привести к неблагоприятным эффектам при использовании.
- Для пациентов следует применять соответствующую антикоагулянтную и/или антиромбоцитарную терапию. В случае ненадлежащей медицинской терапии может произойти тромбоз стента.
- При имплантации перекрывающихся стентов используйте стенты того же материала, чтобы предотвратить возможность коррозии металла.
- Лица, страдающие аллергией на нержавеющую сталь могут страдать аллергической реакцией на этот имплантат.
- Если ощущается какое-либо сопротивление во время доступа к месту повреждения, или при извлечении системы доставки после имплантации стента, вся система должна быть удалена как единое целое.
- Стент CORACTO™ достигает номинального расширенного диаметра, когда систему доставки баллона накачивают при давлении 8 бар. Баллон системы доставки не должен быть

надут при давлении настолько высоким, чтобы расширить стент более предполагаемого диаметра просвета сосуда или при давлении, которое превышает заранее определенное максимальное давление.

- После использования продукт может быть потенциально биологически опасен. Должна быть проведена обработка и утилизация продуктов в соответствии с принятой медицинской практикой, применимыми местными законами и правилами. Alvimedica не несет ответственности за ущерб и/или иные проблемы, возникшие вследствие неправильной обработки и/или утилизации продуктов.

#### ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

- Не извлекайте стент из системы доставки. Этот стент не может быть удален и размещен для развертывания на другом баллонном катетере.
- В случае каких-либо повреждений маркировки, которые влияют на надлежащую идентификацию продукта, устройство использовать не рекомендуется.
- Не подвергайте воздействию света в течение продолжительного времени.
- Храните изделие в сухом, прохладном и темном месте.
- Не превышайте номинальное пиковое давление, указанное на этикетке продукта при накачивании баллона. Это может привести к серьезным осложнениям, таким как рассечения, перфорации, повреждения интимы, тромбоз, ишемию миокарда, дополнительные хирургические вмешательства, инфаркт миокарда, аритмии, эмболии стента, полной окклюзии коронарной артерии и смерти.
- Не расширяйте стент, если он неправильно расположен в емкости.
- Неполное расширение стента может вызвать процедурные осложнения, приводящие к травмам пациента.
- Не извлекайте стент из системы доставки, поскольку удаление может привести к повреждению стента и/или к эмболизации стента. Система доставки коронарного стента используется в качестве единого блока.
- Никогда не расширяйте или не сжимайте устройство, преодолевая неизвестное сопротивление, так как это может привести к травме тканей или повреждению устройства. Если ощущается необычное сопротивление в любой момент во время доступа к месту поражения перед внедрением стента, система стента и направляющего катетера должна быть удалена в виде единого блока.
- Убедитесь, что баллон полностью спущен до снятия баллонного катетера из области лечения. Вся процедура должна быть выполнена под контролем высококачественной рентгенооскопии. Если расположение стента не может быть проверено, стент не расширять.
- Во время процедуры при необходимости для пациента целесообразно проведение антикоагулянтной и ишемической сосудорасширяющей терапии. Антикоагулянтная терапия должна быть проведена в соответствии с текущими медицинскими руководствами и продолжаться в течение периода времени, который будет определен лечащим врачом после процедуры.
- Размещение стента потенциально может угрожать проходимости боковой ветви.
- При лечении множественных повреждений, первоначально должны быть стентированы дистальные поражения с последующим стентированием проксимального поражения. Эта методика снижает потребность пересечения проксимального стента при размещении дистального стента и уменьшает изменения смещения.

- Не используйте воздух или любую газообразную среду для надувания баллона.
- Не используйте контрастные материалы этиодол или липиодол.
- Не подвергайте систему доставки действию органических растворителей (т.е. алкоголя и т.д.).
- Рекомендуется удалить отклеивающуюся этикетку для целей отслеживания до утилизации упаковки.
- Необходимо проявлять осторожность при пересечении развернутого стента, коронарного проводника, или баллонного катетера, при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ), чтобы избежать нарушения размещения противостояния и/или геометрии стента.
- После использования продукт может быть потенциально биологически опасен. Должна быть проведена обработка и утилизация продуктов в соответствии с принятой медицинской практикой, применимыми местными законами и правилами. Alvimedica не несет ответственность за обработку и утилизацию продуктов.

#### МЕРЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ МРТ

Неклинические испытания показали, что стент совместим с МРТ. Пациенты могут быть отсканированы безопасно при следующих условиях:

- Статическое магнитное поле 1,5-тесла (1,5 Тл) или 3,0-тесла (3,0 Тл).
- Максимальный пространственный градиент поля менее или равен 10 Тл/м.
- Нормальный рабочий режим: Максимальный удельный коэффициент поглощения всего тела составляет:
  - 2,0 Вт/кг для 15-минутного сканирования при нормальном рабочем режиме при 1,5 Тл.
  - 2,0 Вт/кг для 15-минутного сканирования при нормальном рабочем режиме при 3,0 Тл.

#### Высокочастотный нагрев при 3,0 Тл

В доклинических испытаниях с возбуждением тела катушки стент получал повышение разности температур в 1,3 °C при воздействии максимальной удельной скорости поглощения 3,4 Вт/кг в течение 15-минутного сканирования в системе 3,0 Тл МР (Siemens Trio, программное обеспечение SYNGO MR A30 4VA30A, Мюнхен, Германия). Измерение максимальной удельной скорости поглощения и наблюдаемый нагрев указывает, что максимальная удельная скорость поглощения 2,0 Вт/кг, как ожидается, вызовет локализованное повышение температуры менее 1,0 °C.

#### Высокочастотный нагрев при 1,5 Тл

В доклинических испытаниях с возбуждением тела катушки стент получал повышение разности температур в 1,1 °C при воздействии максимальной удельной скорости поглощения 1,4 Вт/кг в течение 15-минутного сканирования в системе 1,5 Тл МР (Siemens Espree программное обеспечение Syngo MR B17, Мюнхен, Германия). Измерение максимальной удельной скорости поглощения и наблюдаемый нагрев указывает, что максимальная удельная скорость поглощения 2,0 Вт/кг, как ожидается, вызовет локализованное повышение температуры менее 2,0 °C.

**Предупреждение:** Поведение при высокочастотном нагреве не измеряется при статическом поле. Устройства, которые не обладают детектируемым нагревом при одной напряженности поля, могут проявлять высокие значения локального нагрева при другой напряженности поля.

#### Артефакты МРТ

Качество изображения МРТ может быть нарушено, если область

интереса совпадает или расположена относительно близко к положению устройства, и может быть необходимо оптимизировать параметры МРТ. Форма ожидаемых артефактов соответствует приблизительному контуру устройства, и расширена в радиальном направлении до 0,8 см от имплантата. Когда устройство отображается с последовательностями, предусмотренными в стандарте, просвет стента не может быть визуализирован.

## ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

### Механизм действия

Рапамидин может выступать в качестве цитостатического агента, блокируя пролиферацию клеток на раннем этапе клеточного цикла (фаза G1) и возвращая клетки в состояние покоя. Рапамидин в первую очередь связывает циклофилин FKBP12, и этот комплекс связывает и ингибирует функцию мишени рапамидина в клетках млекопитающих, серина треонинкиназы обладающий такими ролями, как клеточный рост, пролиферация и выживание. Мишень рапамидина в клетках млекопитающих действует как центральный контроллер, регулирующий инициацию трансляции посредством эукариотического фактора инициации 4E и путь рибосомной p70 S6 киназы.

### Метаболизм

Рапамидин широко метаболизируется печеночной системой CYP3A4 и также является субстратом для р-гликопротеинового насоса кишечной стенки. Клиренс рапамидина зависит от обоих этих путей, и проявляет широкую вариабельность между пациентами. Большинство из семи метаболитов образуются с помощью О-деметилирования или гидроксиглирования. Метаболиты составляют менее 10% от иммуносупрессантной активности рапамидина. Эти метаболиты выводятся с желчью и мочой. Период полураспада рапамидина находится в диапазоне от 57-62 часов, что делает возможной однократную дневную дозировку. Фармакологические исследования показали, что уровни в плазме выше 15 нг/мл легко достижимы и хорошо переносятся у пациентов, получавших рапамидин. Однако, поскольку рапамидин является очень липоидорастворимым, лекарственное средство почти не высвобождается в кровотоке во время размещения стента в месте повреждения, и после имплантации стента градиентная диффузия способствует десорбции в ткань, снова ограничивая количество циркулирующего свободного рапамидина.

### Взаимодействия препаратов после перорального приема рапамидина

Исследования взаимодействия препаратов с выделяющей рапамидин системой доставки коронарного стента CORACTO™ не проводились. Рапамидин широко метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) в стенке кишечника и печени и подвергается оттоку из энтероцитов тонкой кишки Р-гликопротеином (Р-GP). Таким образом, поглощение и последующее устранение системно поглощенного рапамидина может зависеть от лекарств, которые влияют на эти белки. Ингибиторы CYP3A4 и Р-GP могут увеличить уровни рапамидина, в то время как индукторы CYP3A4 и Р-GP могут снижать уровни рапамидина. Фармакокинетические взаимодействия между орально применяемым рапамидином и одновременно-принимаемыми препаратами обсуждается ниже. Исследования взаимодействия с другими препаратами помимо описанных ниже, не проводились.

#### • Кетоконазол

Прием множества доз кетоконазол существенно влияет на скорость и степень абсорбции и воздействие рапамидина после перорального введения препарата рапамидина, что нашло отражение в увеличении

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  рапамидина и AUC в 4,3 раза, на 38% и 10,9-кратном размере соответственно. Однако конечный период полувыведения рапамидина не изменился. Однократная доза рапамидина не влияет на стационарные 12-часовые концентрации кетоконазол плазмы. Рекомендуется пероральный прием раствора и таблеток не сочетать с кетоконазолом.

#### • Рифампин

Предварительная обработка 14 здоровых добровольцев несколькими дозами рифампина, 600 мг в день в течение 14 дней с последующей одной дозой 20 мг рапамидина, значительно увеличила клиренс пероральной дозы рапамидина в 5,5 раза (диапазон = от 2,8 до 10), который представляет собой средние уменьшения в AUC и  $C_{max}$  примерно на 82% и 71%, соответственно. Для пациентов, которым прописан рифампин, должны быть рассмотрены альтернативные терапевтические агенты с более низким индукционным потенциалом фермента.

#### • Дилтиазем

Одновременный пероральный прием 10 мг рапамидина и пероральный прием 120 мг раствора дилтиазема 18 здоровыми добровольцами существенно влияет на биодоступность рапамидина.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  и AUC рапамидина были увеличены соответственно в 1,4-, 1,3- и 1,6 раз. Рапамидин не влиял на фармакокинетику как дилтиазема, так и его метаболитов десацетилдилтиазема и десметилдилтиазема.

#### • Циклоспорин

Односторонние фармакокинетические взаимодействия между циклоспорином и рапамидином были исследованы для двух пероральных препаратов рапамидина в исследованиях с использованием 24 здоровых добровольцев. По сравнению с результатами, полученными при пероральном введении только рапамидина, пероральное введение 10 мг рапамидина через 4 часа после однократной дозы 300 мг циклоспорины в мягких желатиновых капсулах увеличило среднюю концентрацию рапамидина в моче на 33% и 80%, и увеличило среднее  $C_{max}$  рапамидина на 33% до 58%, в зависимости от состава сиролимуса. Период полураспада рапамидина не был существенно изменен. Средняя концентрация циклоспорины в моче и среднее  $St_{ax}$  существенно не изменялись.

### • Препараты, которые можно принимать без ограничения дозировки

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между препаратами в исследованиях препаратов, перечисленных ниже в сочетании с пероральным введением рапамидина, не наблюдались. Рапамидин и эти препараты могут быть введены совместно, без ограничения дозировки.

- Ацикловир
- Диклоксин
- Глибурид
- Нифедипин
- Норгестрел/этинилэстрадиол
- Преднизолон
- Сульфаметоксазол/триметоприм

### • Взаимодействия с другими препаратами

Препараты, которые могут увеличить концентрацию рапамидина в крови, включают в себя:

- Блокаторы кальциевых каналов: никардипин, верапамил
- Противогрибковые препараты: клотримазол, флуконазол, итраконазол

- Макролидные антибиотики: кларитромицин, эритромицин, треолазонидин
- Гастроинтестинальные прокинетики: цизаприд, метоклопрамид
- Другие лекарственные вещества: бромкриптин, циметидин, даназол, ингибитор протеазы ВИЧ (например, ритонавир, индинавир)

Препараты, которые могут снизить уровень рапамидина, включают в себя:

- Антikonвульсанты: арбамазепин, фенобарбитал, феноитоин
- Антибиотики: рифабутин, рифапентин

Эти списки не являются исчерпывающими.

Следует проявлять осторожность, когда наркотики или другие вещества, которые метаболизируются CYP3A4, вводят одновременно с имплантацией стентов CORACTO™.

#### • Грейфрутовый сок:

Грейфрутовый сок уменьшает CYP3A4-опосредованный метаболизм рапамидина.

#### • Лекарственные средства на основе трав:

Зверобой (*Hypericum perforatum*) индуцирует CYP3A4 и Р-гликопротеин. Поскольку рапамидин является субстратом для цитохрома CYP3A4 и Р-гликопротеина, есть вероятность того, что использование зверобоя у пациентов, получающих стенты CORACTO™ может привести к снижению уровня рапамидина.

#### • Прививки

Иммунодепрессанты могут повлиять на ответ на вакцинацию. Поэтому прививки могут быть менее эффективными в течение некоторого времени после получения стенты CORACTO™. Следует избегать использования живых вакцин; живые вакцины могут включать в себя, но не ограничиваются, вакцинами от кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, БЦДЖ, желтой лихорадки, ветряной оспы, и тифа Ty21a.

#### • Взаимодействия препарата с лабораторными анализами

Исследования взаимодействия рапамидина при обычных клинических лабораторных анализах не проводились.

#### Мутагенез, канцерогенез и репродуктивная токсикология

Генотоксичность, канцерогенность и репродуктивная токсичность стентов CORACTO™ не были оценены. Тем не менее, генотоксичность, канцерогенность и репродуктивная токсичность рапамидина были исследованы в клетках бактерий и млекопитающих *in vitro* и в лабораторных животных *in vivo*.

Рапамидин не был генотоксичным при бактериальном тесте Эймса на обратную мутацию бактерий *in vitro*, анализе хромосомных aberrаций яйцеклеток китайского хомячка, анализе прямых мутаций клеток лимфомы мыши, или микродермом тесте мышей *in vivo*.

Потенциальные неблагоприятные события, связанные с рапамидином (после перорального приема):

- Аномальные функциональные тесты печени
- Анемия
- Артралгия
- Диарея
- Гиперхолестеринемия

- Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактического/анафилоидного типа
- Гипертриглицеридемия
- Гипокальциемия
- Инфекции
- Интерстициальные заболевания легких
- Лейкопения
- Лимфома и другие злокачественные опухоли
- Тромбоцитопения

#### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СОБЫТИЯ

- Дополнительная инвазия (Чрескожное, хирургическое вмешательство (экстренное аортокоронарное шунтирование))
- Аллергические реакции на антиагреганты / антикоагуляционные агенты / контрастное вещество / материал стента
- Аритмия
- Тампонада сердца
- Повреждение здоровой интимы
- Смерть
- Рассечение
- Эмболия (воздух)
- Кровоизлияние / кровотечение
- Гематома
- Инфекционные заболевания
- Инфаркт миокарда
- Ишемия миокарда
- Перфорация
- Псевдоаневризма
- Рестеноз (требуется и/или не требуется повторное воздействие)
- Эмболия стента
- Тромбоз стента (в том числе на поздней и очень поздней стадии)
- Инсульт
- Тромбоз
- Полная окклюзия коронарной артерии
- Спазм сосудов

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Необходимые материалы (Примечание: Эти материалы не включены в комплектацию продукта)

МАТЕРИАЛ
Соответствующий направляющий катетер
Шприцы 10-20 см <sup>3</sup>
Стерильный гепаринизированный физраствор
Направляющий проводник 0,014 дюймов
Стилет-катетер
Вращающийся гемостатический клапан
Контрастное вещество, растворенное в изотоническом физиологическом растворе в соотношении 1:1
Устройство для накачивания
Трёхходовой запорный кран
Соответствующие антикоагуляционные и антитромбоцитарные препараты

#### A. ПОДГОТОВКА

1. Осмотрите упаковку продукта на предмет повреждения упаковки и стерильности.

##### Примечания:

- Не используйте устройство в случае нарушения стерильности внутренней упаковки, повреждения упаковки или неполной маркировки устройства.
- Перед началом процедуры подготовьте устройство для

- накачивания в соответствии с инструкцией по применению.
- 2. Аккуратно извлеките систему доставки из ее защитной трубки.
- 3. Убедитесь, что диаметр и длина стента соответствуют оперируемому сосуду.

**Примечание:** Правильный подбор размеров стента важен для успешного стентирования. В общем размер стента должен быть выбран в соответствии с диаметром оперируемого сосуда и соответствовать длине поражения. Небольшое превышение размеров стента предпочтительнее недостаточных размеров.

4. Аккуратно извлеките продукт из упаковки и внимательно осмотрите на наличие изломов, изгибов и любого типа повреждений. Избегать контакта с посторонними поверхностями перед использованием в организме пациента, чтобы поддерживать стерильность продукта.
5. Ориентируйте систему доставки стента вертикально, наконечником вниз. Осмотрите продукт и убедитесь, что стент находится по центру между золотыми рентгеноконтрастными маркерами.

##### Примечания:

- Любое повреждение системы доставки может уменьшить требуемые характеристики.
  - Не используйте, если отмечены какие-либо дефекты.
  - Не трогайте и не держите стент, чтобы предотвратить повреждение или смещение стента.
6. Подготовить устройство накачивания с раствором контрастным веществом.
  7. Наполните шприц на 20 куб. см физиологическим раствором. Тщательно промойте просвет проводника обычным способом.
  8. Прикрепите устройство для накачивания к запорному крану, а затем прикрепите запорный кран к порту для накачивания. Убедитесь, что компоненты подключены надлежащим образом. Подготовьте устройство для накачивания в соответствии с инструкциями изготовителя.
  9. После доставки стента в соответствующем положении к целевому месту поражения откройте запорный кран в систему доставки и вытягивайте до обезвоздушивания просвета системы доставки стента, а затем отпустите в нейтральное положение.

##### Примечания:

- Не используйте воздух или любую газообразную среду для надувания баллона.
  - Не создавайте отрицательное давление в системе доставки стента перед установкой стента на целевое поражение.
10. Эта процедура (шаг 9) может быть повторена 2-3 раза до полного обезвоздушивания системы доставки стента.

##### Примечания:

- Та же процедура может быть проведена с помощью шприца вместо накачивания устройства
  - Не создавайте негативное давление на систему устройством накачивания, внедряя систему доставки в сосуд. Это может привести к смещению стента.
11. Убедитесь в стабильности футляра интубатора катетера / проводникового катетера.

#### B. ПРОЦЕДУРА ДОСТАВКИ И УСТАНОВКИ

1. Подготовка места доступа к сосуду в соответствии со стандартной практикой чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.
2. Настоятельно рекомендуется предварительно расширить поражение катетером для чрескожной транслюминальной

коронарной ангиопластики.

3. Продвиньте систему доставки стента вверх проводника (максимальный диаметр 0,014") через гемостатический клапан. Гемостатический клапан должен быть полностью открыт при введении продукта.

**Примечание:** Если вы столкнулись с каким-либо сопротивлением, не прикладывайте силу, так как это может привести к повреждению стента или смещению стента с баллона. Убедитесь, что направляющий катетер находится в правильном положении и что его конец находится в неподвижном состоянии.

4. Продвиньте систему доставки стента под непосредственным контролем рентгеноскопии.
5. Разместите стент напротив места поражения, ориентируясь на проксимальный и дистальный рентгеноконтрастные маркеры на баллоне в качестве точки отсчета.
6. Чтобы расширить стент, осторожно раздуйте баллон до диаметра сосуда. Соблюдайте соответствующее давление накачивания, указанное на маркировке продукта. Для правильной оценки оптимального диаметра стента по сравнению с диаметром сосуда используйте рентгеноскопическую визуализацию. Оптимальное расширение и соответствующий размер необходимы, чтобы стент находился в полном контакте со стенкой артерии.

##### Примечания:

- Расширение стента нельзя проводить, если положение стента не является оптимальным. Не превышайте номинальную давление разрыва, как указано на этикетке. Чрезмерное и недостаточное расширение стента может привести к ряду осложнений.
- Не раскрывайте стент больше, чем указано в таблице соответствия на этикетке.
- Если ощущается какое-либо сопротивление во время доступа к месту повреждения, или при извлечении системы доставки после имплантации стента, вся система должна быть удалена как единое целое.
- 7. Затяните вращающийся гемостатический клапан.

#### C. ПРОЦЕДУРА РАЗМЕЩЕНИЯ И УДАЛЕНИЯ

1. Спустите баллон, потянув на себя устройство накачивания. Дайте время, достаточное для полной дефляции баллона. Дефляция баллона должна быть подтверждена отсутствием контраста в баллоне.
2. Полностью откройте вращающийся гемостатический клапан.
3. Очень медленно снимите баллон со стента, поддерживая отрицательное давление, чтобы мягко сместить баллон со стента.
4. После того, как баллон полностью спущен, аккуратно удалите систему доставки из направляющего катетера под контролем рентгеноскопии, сохраняя расположение проводника.
5. Затяните вращающийся гемостатический клапан. **Примечание:** Если ощущается какое-либо необычное сопротивление при удалении системы доставки стента, система доставки и направляющий катетер должны быть удалены как единое целое. Эти действия необходимо проводить под контролем прямой рентгеноскопической визуализации.
6. Повторите ангиографическую визуализацию для оценки стентированной области. Если стент недоуражен, тщательно позиционируйте оригинальную систему

## POLSKI

dosławkę lub drugiej kateterze odpowiedniego średnicy i powtórzeń poprzednich kroków dla rozszerzenia stentu do potrzebnego średnicy.

Metody wydobycia stentu (użycie dodatkowych nici, pętel i/lub pinseta) może prowadzić do dodatkowej urazy koronarnego naczynia i/lub miejsca naczyniowego dostępu. Powikłania mogą obejmować krwotoczenie, hematoma lub pseudonekroza.

### USŁOWIA GARAŃTII

Alvimedica gwarantuje, że w rozwoju i produkcji instrumentu zostały podjęte rozsądne środki ostrożności. W związku z biologicznymi różnicami różnych ludzi nie jeden produkt nie może być na 100 % efektywny we wszystkich przypadkach. Takim sposobem, ponieważ Alvimedica nie posiada żadnego nadzoru nad warunkami, przy których produkt będzie używany po sprzedaży, wyborem pacjentów i metodami zastosowanymi, Alvimedica nie odpowiada za wszystkie gwarancje w odniesieniu do produktu, jego niezawodności, w tym, bez ograniczenia, gwarancji komercyjnej i/lub przydatności do konkretnego celu. Alvimedica, bezpośrednio lub pośrednio, nie odpowiada za żadną urazę, uszkodzenie, lub utratę życia lub zdrowia, w wyniku nieprawidłowego użycia produktu, Alvimedica nie odpowiada za odpowiedzialność, bezpośrednio lub pośrednio, za urazy, uszkodzenia lub utratę, które mogą wystąpić w wyniku powtórzonego użycia lub ponownej sterylizacji.

### ZACHOWANIE INTELLEKTUALNEJ WŁASNOŚCI

Wszystkie prawa, patenty, wynalazki, technologie, informacje, będące własnością, i inne prawa intelektualnej własności tego produktu wyłącznie należą do Alvimedica. Alvimedica nie odpowiada za siebie za wszystkie prawa do przedkładania roszczeń, pociąganie do odpowiedzialności przed sądami w celu uzyskania sądowej ochrony przed sądami w przypadku naruszenia w odniesieniu do nieautoryzowanego użycia lub nieautoryzowanego wykorzystania intelektualnej własności lub odwrotnego inżynieringu, związanego z produktem.

## SYSTEM DOSTARCZANIA STENTU WIĘCOWEGO CORACTO™ UWALNIAJĄCEGO RAPAMYCYNĘ

Przełączaj uważnie wszystkie instrukcje przed użyciem urządzenia. Stosuj się do wszystkich ostrzeżeń i środków ostrożności, które zawieszysz w tych instrukcjach. Niezastosowanie się do nich może prowadzić do wystąpienia powikłań.

### OPIS URZĄDZENIA

#### 1. System dostarczania stentu wieńcowego Coracto™ uwalnającego rapamycynę obejmuje:

System stentów wieńcowych CORACTO™ jest produktem EtO-sterylizowanym, jednorazowego użytku składającym się z elastycznego balonika wewnątrzwieńcowego stentu umieszczonego w systemie dostarczania PTCA (przeszkórnej angioplastyki wieńcowej) balonu szybkiej wymiany (MonoRail). Stent wykonany jest z chirurgicznej stali nierdzewnej 316LVM. Stenty są dostępne w wielu długościach m.in. 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm i mogą być rozszerzone do różnych średnic tj. 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm i 4,0 mm. Maksymalna średnica przewodnika zapewniająca właściwe korzystanie z systemu to 0.014" Powłoka stentu składa się z aktywnego składnika rapamycyny oraz nieaktywnych składników PLGA, kopolimeru poli (D,L-mlewoy-kwas-glikolowy w stosunku 50:50). Pojemność leku to 1,7 µg rapamycyny/mm2 całkowitej powierzchni stentu.

Średnica wewnętrzna stentu (mm)	Długość stentu (mm)	Minimalna zgodność identyfikatora cewnika przewodowego	Cisnienie nominalne (atm)	Znamionowe ciśnienie wybuchu (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

#### 2. Opis składników leku

Rapamycyna jest makrocyklicznym laktonowym składnikiem bakterii *Streptomyces hygroscopicus* występującej w glebie. Jej molekularna formuła to  $C_{27}H_{43}NO_{13}$  a jej waga molekularna to 914,2 g/mol. Nazwa chemiczna dla rapamycyny to (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-heksadekahydro-9,27-dihydroksy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroksy-3-metoksycykloheksyl]-1-metyloetyl]-10,21-dimetyloxy-6,8,12,14,20,26-heksametyl-23,27-epoksy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oksazacykloheptan-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

### SPOSÓB DOSTARCZANIA PRODUKTU

System dostarczania stentu wieńcowego Coracto™ uwalnającego rapamycynę dostarczany z pojedynczymi instrukcjami użycia (IFU) w każdym opakowaniu.

**Sterylny:** Urządzenie to jest sterylizowane tlenkiem etylenu. Zewnętrzny woreczek foliowy jest przeznaczony jedynie do zapewnienia ochrony przed światłem i wilgocią (mała papierowa torebka zawierająca środek osuszający (żel krzemionkowy) jest dołączona, aby pochłaniać wilgotność resztkową). Zawartość jałowego opakowania umieszczonego wewnątrz woreczka foliowego jest sterylna. Saszetkę z żelem krzemionkowym wraz z opakowaniem należy wyrzucić do kosza.

**Jednorazowego użytku:** Urządzenie jest przeznaczone do użytku jednorazowego. Nie sterylizować ponownie. Nie używać jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.

**Przechowywanie:** Przechowywać w suchym, ciemnym, chłodnym miejscu. Chronić przed światłem. Nie należy wyjmować z kartonu do momentu użycia. Przechowywać w temperaturze 25°C; transport dozwolony w przedziale 10-30°C.

### WSKAZANIA

Pacjenci cierpiący na chorobę niedokrwinną serca powiązaną ze stenotycznymi lub restenotycznymi zmianami chorobowymi ( $\leq 30$  mm) tętnic wieńcowych (w odniesieniu do średnicy naczynia 2,5 mm do 4,0 mm) i którzy kwalifikują się do procedur PTCA (przeszkórnej angioplastyki wieńcowej).

### PRZECIWSKAZANIA

Pacjenci u których leczenie przeciwplatekcyjne i/lub przeciwzakrzepowe jest przeciwwskazane.

- Pacjenci z podejrzeniem zmian chorobowych które uniemożliwiają pełne pompowanie balonu angioplastyki lub właściwe rozmieszczenie stentu lub systemu dostarczania.
- Pacjenci z hiperwrażliwością lub przeciwwskazaniem na sirolimus (rapamycynę) lub strukturalnie zbliżone związki zotarolimus, ewerolimus, takrolimus lub podobne leki, bądź jakiegokolwiek odpowiednika lub pochodne
- Pacjenci z rozpoznaną alergią na metal lub kontrast.

### OSTRZEŻENIA

- Produkt powinien być używany tylko przez doświadczonych lekarzy którzy zostali odpowiednio przeszkoleni z technik przeszskórnej interwencji wieńcowej.
- Procedura powinna być wykonywana tylko w szpitalach, w których awaryjna operacja przeszczepu pomostowych tętnic wieńcowych może być szybko wykonana w przypadku potencjalnie szkodliwych lub zagrażających życiu powikłań.
- Rozsądny wybór pacjentów jest konieczny w przypadku zakrzepicy, powikłań naczyniowych i/lub ryzyka krwawienia.
- Przed użyciem produktu przeczytaj dokładnie wszystkie instrukcje stosowania przed zabiegiem.
- Nie używać produktu w którym integralność jałowego opakowania została naruszona na uszkodzenie bądź gdy urządzenie jest uszkodzone lub poskręcane.
- Nie używać produktu po terminie przydatności.
- Nie wykorzystywać produktu ponownie ani go nie przetwarzać i nie sterylizować ponownie i wypłynie to na wydajność produktu. Produkt może nie być w stanie wytrzymać ponownego wykorzystania. Czyszczenie lub ponowne przetwarzanie elementów cewnika naruszonych na materiały biologiczne może wywołać odwrotne skutki w trakcie korzystania z urządzenia.
- Odpowiedni antykoagulant i/lub terapia przeciwplatekowa powinny zostać zastosowane u pacjentów. W przypadku nieodpowiedniej terapii medycznej może wystąpić zakrzepica stentu.
- Wszczepiając nachodzące na siebie stenty, używać stentów z tego samego materiału w celu zapobieżenia ewentualnej korozji metali.
- Osoby uczulone na stal nierdzewną mogą mieć reakcję alergiczną na implant.
- Przy jakimkolwiek oporze odczuwalnym w dowolnym momencie podczas dostępu do zmiany chorobowej lub usuwania poimplantacyjnego systemu dostarczania stentu, cały system powinien być usunięty jako pojedyncza jednostka.
- Stent CORACTO™ osiąga nominalną średnicę zwiększającą objętość, gdy balon systemu dostarczania jest pompowany pod ciśnieniem 8 barów. Balon systemu dostarczania nie powinien być pompowany przy ciśnieniach tak wysokich że rozszerzają naczynia stentu bardziej niż zamierzona średnica światła lub przy ciśnieniach które mogą przekroczyć wcześniej ustalone maksymalne ciśnienie.
- Po użyciu produkt może być potencjalnym zagrożeniem biologicznym. Z produktami należy się obchodzić oraz należy je utylizować zgodnie z przyjętą praktyką medyczną oraz odpowiednimi miejscowymi przepisami i regulacjami. Alvimedica nie ponosi odpowiedzialności za zagrożenia i/lub inne problemy, które mogą występować w przypadku nieprawidłowego obchodzenia się

z produktami i/lub ich nieprawidłowej utylizacji.

odpowiednimi miejscowymi przepisami i regulacjami. Alvimedica nie ponosi odpowiedzialności za obchodzenie się z produktami oraz ich utylizację.

#### ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Nie usuwać stentu z systemu dostarczania. Stent nie może być wyjęty i umieszczony na innym cewniku balonowym do zastosowania.
- W przypadku uszkodzenia czytelności etykiety, która wpływa na właściwą identyfikację produktu, zalecane jest aby nie używać urządzenia.
- Nie wystawiać na światło przez dłuższą ilość czasu.
- Przechowywać produkt w chłodnym, suchym i ciemnym miejscu.
- Nie przekraczać znamionowego ciśnienia wybuchu (RBP) podanego na etykiecie produktu podczas pompowania balonu. Może to prowadzić do poważnych powikłań, takich jak rozwarstwienie, perforacja, zakrzepica, niedokrwienie mięśnia sercowego, uszkodzenia błony wewnętrznej, dodatkowa interwencja chirurgiczna, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zator stentu, całkowita wierzchowa niedrożność tętnicy wieńcowej oraz śmierci.
- Nie rozwiązać stentu, jeśli nie jest prawidłowo umieszczony w naczyniu.
- Niekompletne rozłożenie stentu może spowodować zewnątrzoponowe powikłania w wyniku zranienia pacjenta.
- Nie usuwać stentu z jego systemu dostarczania, gdyż jego usunięcie może spowodować uszkodzenie stentu i/lub prowadzić do jego zatoru. System dostarczania stentu wieńcowego jest używany jako pojedyncza jednostka.
- Nigdy nie wprowadzać lub wycyfować urządzenia przy nieznanym oporze, ponieważ może to spowodować uszkodzenie tkanek lub urządzenia. Jeśli w czasie dostępu do zmiany chorobowej przed wdrożeniem stentu odczuwalny jest nietypowy opór, system stentu oraz cewnik przewodni powinny być usunięte jako pojedyncza jednostka.
- Upewnij się, że balon jest całkowicie przebity przed wycofaniem cewnika balonowego z obszaru leczenia. Cała procedura powinna być wykonywana pod wysokiej jakości obrazem fluoroskopii. Jeśli nie można zweryfikować lokalizacji stentu, nie rozwiąż go.
- Podczas procedury odpowiedni antykoagulant i terapia rozszerzająca wieńcowe naczynia krwionośne muszą zostać podane pacjentowi, jeśli zajdzie taka potrzeba. Leczenie przeciwzakrzepowe powinno być podane według aktualnych wytycznych medycznych i kontynuowane przez okres określony przez lekarza po zabiegu.
- Umieszczenie stentu ma potencjał uszkodzenia drożności rozwidłań pobocznych.
- Podczas leczenia wielu zmian chorobowych, należy najpierw założyć stenty na dalsze zmiany chorobowe, a następnie na bliższe zmiany. Technika ta łagodzi potrzebę przekraczania bliższego stentu w celu umieszczenia dalszego stentu i zmniejsza zmiany przemieszczenia.
- Nie używać powietrza lub wszelkich gazowych środków do pompowania balonu.
- Nie używać kontrastu Ethiodol lub Lipiodol.
- Nie narażać systemu dostarczania na rozpuszczalniki organiczne (np. alkohol, itp.).
- Zalecane jest usunięcie zrywalnej etykiety do celów śledzenia przed utylizacją opakowania.
- Należy zachować ostrożność podczas przekraczania nowo wdrożonego stentu wewnątrznaczyniowym USG (IVUS), przewodnikiem naczyń wieńcowych lub cewnikiem balonowym, aby uniknąć zakłócenia umiejscowienia stentu, opozycji i/lub geometrii.
- Po użyciu produkt może być potencjalnym zagrożeniem biologicznym. Z produktami należy się obchodzić oraz należy je utylizować zgodnie z przyjętymi praktykami medycznymi oraz

#### BEZPIECZEŃSTWO MRI

Niekliniczne badania wykazały, że stent jest MR zależny. Pacjenci mogą być bezpiecznie skanowani na następujących warunkach:

- Statyczne pole magnetyczne 1,5 tesli (1,5 T) lub 3,0 tesli (3,0 T).
- Maksymalne pole przestrzenne gradientu jest mniejsze lub równe 10 T/m.
- Normalny tryb pracy: Maksymalny wskaźnik szybkości wchłaniania właściwego ciała (SAR):
  - 2,0 W/kg dla 15 minut skanowania w normalnym trybie pracy na 1,5 T.
  - 2,0 W/kg dla 15 minut skanowania w normalnym trybie pracy na 3,0 T.

#### 3.0 Ogrzewanie T RF

W nieklinicznych badaniach z wzbudzeniem ciała cewki, stent wyprodukował wzrost maksymalnej temperatury różnicowej o 1,3°C, gdy był narażony na maksymalny wskaźnik szybkości wchłaniania właściwego (SAR) 3,4 W/kg dla 15 minut skanowania w systemie MR 3.0T (Siemens Trio, oprogramowanie SYNGO MR A30 4VA30A, Monachium, Niemcy). Skalowanie SAR i obserwowana temperatura wskazują na to, że oczekuje się, że SAR 2,0 W/kg przyniesie wzrost temperatury zlokalizowanej o mniej niż 1,0°C.

#### 1.5 Ogrzewanie T RF

W nieklinicznych badaniach z wzbudzeniem ciała cewki, stent wyprodukował wzrost maksymalnej temperatury różnicowej o 1,1°C, gdy był narażony na maksymalny wskaźnik szybkości wchłaniania właściwego (SAR) 1,4 W/kg dla 15 minut skanowania w systemie MR 1.5T (Siemens Trio, oprogramowanie SYNGO MR B17, Monachium, Niemcy). Skalowanie SAR i obserwowana temperatura wskazują na to, że oczekuje się, że SAR 2,0 W/kg przyniesie wzrost temperatury zlokalizowanej o mniej niż 2,0°C.

**Uwaga:** Zachowanie ogrzewania RF nie jest skalowane z siłą pola statycznego. Urządzenia które nie wykazują wykrywalnego ogrzewania w jednym polu siły mogą wykazywać wysokie wartości zlokalizowanego ogrzewania w innej sile pola.

#### Artefakt MR

Jakość obrazu MR może być zagrożona jeśli obszar zainteresowania jest taki sam lub stosunkowo blisko położenia urządzenia, zatem optymalizacja parametrów obrazowania MR może być konieczna. Kształt oczekiwanego artefaktu ma przybliżony kontur urządzenia i rozszerza się promieniowo do 0,8 cm od implantu. Gdy urządzenie składa się z sekcji określonych w normie, lumen stentu nie jest wizualizowany.

#### INFORMACJE O LEKU

##### Działanie mechanizmu

Rapamycyna może działać jako agent cytotatyczny, blokując proliferację komórek już w cyklu komórkowym (fazy G1) i zwracając komórki do stanu spoczynku. Rapamycyna najpierw wiąże cyklofilinę FKBP12, kompleks ten wiąże i hamuje funkcję mTOR (cel stosowania rapamycyny u ssaków), kinazy seryny treoniny posiadającej takie role, jak wzrost komórek, proliferacja i przetwarzanie. mTOR działa jako centralny kontroler regulujący wszczęcie translacji przez czynnik inicjacji eukariotycznej 4E oraz rybosomalne sieci kinazy p70 S6.

##### Metabolizm

Rapamycyna jest szeroko metabolizowana przez układ wątrobowy

CYP3A4 i jest również substratem w pompie p-glikoproteinowej ściany jelita. Wykorzystywanie rapamycyny dotyczy obu tych sieci i wykazuje szeroką różnorodność między pacjentami. Większość z siedmiu metabolitów jest tworzona za pomocą O-demetylacji lub hydroksylacji. Metabolity stanowią mniej niż 10% działania immunosupresyjnego rapamycyny. Te metabolity są wydalane w żółci i fekaliami. Okres połowicznego rozpadu rapamycyny waha się między 57-62 godzinami, z możliwą jedną dawką dziennego dozowania. Badania farmakologiczne wykazały, że u pacjentów leczonych rapamycyną można z łatwością uzyskać poziomy osocza przekraczające 15 ng/ml i są one dobrze tolerowane. Jednak z uwagi na to, że rapamycyna bardzo łatwo rozpuszcza się w tłuszczach, podczas zakładania stentu w miejscu zmiany chorobowej, do krwiobiegu nie jest uwalniania prawie żadna ilość tego leku, a po założeniu stentu gradient dyfuzyjny sprzyja uwalnianiu tego leku do tkanki, co ponownie powoduje ograniczenie ilości swobodnie krążącej rapamycyny.

#### Interakcje leku następujące po doustnym podaniu rapamycyny

Badania interakcji nie zostały przeprowadzone z systemem dostarczania stentu wieńcowego CORACTO™ uwalniającego rapamycynę. Rapamycyna jest szeroko metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) w ścianie jelit i wątroby ulegając wpływom z enterocytów jelita cienkiego przez P-glikoproteiny (P-gp). W związku z tym, absorpcja i późniejsze eliminowanie systemowo wchłanianej rapamycyny może podlegać wpływom leków, które wpływają na te białka. Inhibitory CYP3A4 i P-gp mogą zwiększyć poziom rapamycyny, podczas gdy induktory CYP3A4 i P-gp mogą zmniejszyć poziom rapamycyny. Farmakokinetyczne interakcje między podawaną doustnie rapamycyną i jednocześnie podawanymi lekami są omówione poniżej. Nie przeprowadzono badania interakcji leków innych niż opisane poniżej.

##### • Ketokonazol

Wielokrotne-dawkowanie ketokonazolu znacznie wpływa na tempo i zakres absorpcji oraz ekspozycji rapamycyny po podaniu doustnej formy rapamycyny, jak odzwierciedla wzrost rapamycyny  $C_{max}$  i  $t_{max}$ , i odpowiednio AUC 4,3-krotnie, 38% oraz 10,9-krotnie. Jednak nie zmieniono terminalu t1/2 rapamycyny. Dawki pojedyncze rapamycyny nie wpływały na stan 12-godzinnego stężenia ketokonazolu. Zalecane jest, aby rozstrw doustny rapamycyny i doustne tabletki nie były podawane z ketokonazolem.

##### • Ryfampicyna

Wstępne leczenie 14 zdrowych ochotników wieloma dawkami ryfampicyny, 600 mg na dobę przez 14 dni, a następnie pojedyncza 20 mg dawka rapamycyny, znacznie zwiększa wchłanianie doustnej dawki rapamycyny (5,5-krotnie) (zakres = 2,8-10), co stanowi średni spadek AUC i  $C_{max}$  odpowiednio o około 82% i 71%. U pacjentów, którym ryfampicyna jest wskazana należy rozważyć alternatywne środki lecznicze z niższą indukcją potencjalnych enzymów.

##### • Diltiazem

Jednoczesne doustne podawanie 10 mg rozrozwou doustnego rapamycyny i 120 mg diltiazemu 18 zdrowym ochotnikom miało znaczny wpływ na biodostępność rapamycyny. Rapamycyna  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  i AUC zostały odpowiednio zwiększone 1,4-, 1,3-, i 1,6-krotnie. Rapamycyna nie wpływa na farmakokinetykę diltiazemu ani metabolitów desacetyldiltiazemu i desmetyldiltiazemu.

##### • Cyklosporyna

Interakcje farmakokinetyczne między pojedynczymi dawkami cyklosporyny i rapamycyny były badane dla dwóch doustnych preparatów rapamycyny w badaniach wykorzystujących 24 zdrowych ochotników. W porównaniu do wyników uzyskanych podczas ustnego

podawania rapamycyny, doustne podawanie 10 mg rapamycyny 4 godziny po podaniu pojedynczej dawki 300 mg miękkich kapsulek żelatynowych cyklosporyny spowodowało wzrost średniego poziomu AUC rapamycyny o 33% do 80% oraz średniego poziomu  $C_{max}$  rapamycyny 33% do 58%, w zależności od formuły preparatu. Okres połowicznego rozpadu rapamycyny nie uległ znaczącej zmianie. Średnie AUC i  $C_{max}$  cyklosporyny nie uległy znaczącej zmianie.

#### • Leki, które mogą być wspólnie podawane bez korekty dawki

Klinicznie znaczące farmakokinetyczne interakcje nie zostały zaobserwowane w badaniach leków wymienionych poniżej w połączeniu z rapamycyną podawaną doustnie. Rapamycyna i te leki mogą być podawane bez korekty dawki.

- Acyklowir
- Digoksyna
- Gliburid
- Nifedypina
- Norgestrel/etynyloestradiol
- Prednizolon
- Sulfametoksazol/trimetoprim

#### • Inne interakcje leków

Leki które mogą zwiększać stężenie rapamycyny we krwi obejmują:

- Blokery kanału wapniowego: nikardypina, werapamil
- Środki przeciwgrzybicze: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Antybiotyki makrolidowe: klarytromycyna, erytromycyna, troleandomycyna
- Środki kinetyczne do leczenia przewodu pokarmowego: cisapryd, metoklopramid
- Inne leki: bromokryptyna, cymetydyna, danazol, inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, indynawir).

Leki, które mogą zmniejszyć poziom rapamycyny obejmują:

- Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- Antybiotyki: ryfabutyna, ryfapentyna

Listy te nie są wyczerpujące.

Należy zachować ostrożność, gdy leki lub inne substancje, które są metabolizowane przez CYP3A4, są podawane jednocześnie z implantacją stentów CORACTO™.

#### • Sok grejfrutowy:

Sok grejfrutowy zmniejsza metabolizm rapamycyny za pośrednictwem CYP3A4.

#### • Preparaty ziołowe:

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) indukuje CYP3A4 i P-glikoproteiny. Ponieważ rapamycyna jest substratem dla cytochromu CYP3A4 i P-glikoproteiny, istnieje możliwość, że stosowanie dziurawca u pacjentów posiadających stenty CORACTO™ może spowodować obniżenie poziomu rapamycyny.

#### • Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź organizmu na szczepienie. Szczepienia w związku z tym mogą być mniej skuteczne przez jakiś czas po założeniu stentów CORACTO™. Należy unikać stosowania żywych szczepionek; żywe szczepionki mogą obejmować, bez ograniczeń, odrę, świnkę, różyczkę, polio doustne, BCG, żółta febrę, ospę wietrzną i tyfus TY21a.

#### • Laboratoryjne badania interakcji na lek

Nie przeprowadzono żadnych badań na interakcje rapamycyny w powszechnie stosowanych klinicznie badaniach laboratoryjnych.

#### Mutagenność, rakotwórczość i toksykologia reprodukcyjna

Genotoksyczność, rakotwórczość i toksyczność reprodukcyjna stentów CORACTO™ nie zostały ocenione. Jednak genotoksyczność, rakotwórczość i toksyczność reprodukcyjna rapamycyny zostały zbadane w komórkach bakteryjnych ssaków in vitro oraz zwierząt laboratoryjnych in vivo.

Rapamycyna nie była genotoksyczna w analizie badań mutacji bakterii in vitro, analizie aberracji chromosomalnej komórki jajnika chomika chińskiego, analizie komórki chłoniaka przekazującej mutację myszy lub analizie badania mikrojądrowego in vivo myszy.

Potencjalne efekty uboczne związane z rapamycyną (po podaniu doustnym):

- Zaburzenia czynności wątroby
- Anemia
- Ból stawów
- Biegunka
- Hipercholesterolemia
- Nadwrażliwość, wliczając reakcje anafalaktyczne/typu anafalaktoidalnego
- Hipertriglicydemia
- Hipokalemia
- Zakażenia
- Choroby śródmiąższowe płuc
- Leukopenia
- Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe
- Malopłytkowość

#### MOŻLIWE SKUTKI UBOCZNE

- Dodatkowa interwencja (przezskórna interwencja chirurgiczna (CABG awaryjne)
- Alergia lub reakcje na środki przeciwplątowe/przeciwzakrzepowe/kontrast/materiał stentu
- Arytmia
- Tamponada serca
- Uszkodzenie błony wewnętrznej
- Śmierć
- Rozwarstwienie
- Zator (powietrzny)
- Krwotok, krwawienie
- Krwiak
- Zakażenia
- Zawał mięśnia sercowego
- Niedokrwienie mięśnia sercowego
- Perforacja
- Tętniak rzekomy
- Restenoza (wymagająca lub niewymagająca ponownego zabiegu)
- Zator stentu
- Zakrzepica stentu (w tym zakrzepica późna i bardzo późna)
- Udar
- Zakrzepica
- Całkowita wieńcowa niedrożność tętnicy wieńcowej
- Skurcz naczyń

#### INSTRUKCJA UŻYCIA

Materiały wymagane (Uwaga: Materiały te nie są uwzględniane w zestawie produktu)

MATERIAŁ
Odpowiedni przewodnik cewnik
Strzykawki 10-20 cm <sup>3</sup>
Jalowa heparynizowana sól fizjologiczna
Prowadnik 0.014"
Osiłona wprowadzania
Obrotowy zawór zatrzymujący krwawienie
Kontrast rozcieńczony 1:1 z solą fizjologiczną
Urządzenie pompujące
Trójdrogowy zawór odcinający
Odpowiednie leki przeciwplątowe i przeciwzakrzepowe

#### A. PRZYGOTOWANIE

1. Sprawdź, opakowanie produktu nie jest uszkodzone i w pełni sterylne.

#### Uwagi:

- Nie używać urządzenia w przypadku gdy sterylność wewnątrz opakowania jest zagrożona, opakowanie jest uszkodzone lub oznakowanie urządzenia jest niekompletne.
  - Przed rozpoczęciem procedury, przygotować urządzenie pompujące zgodnie z instrukcją użycia.
2. Ostrożnie wyjąć system dostarczania z ochronnej rurki.
  3. Upewnić się, że średnica i długość stentu są właściwe i zgodne z leczonym naczyńcem.

**Uwaga:** Odpowiedni rozmiar stentu jest ważny dla udanego zabiegu. Ogólny rozmiar stentu powinien odpowiadać średnicy naczyńca i odpowiadać długości zmiany chorobowej. Delikatnie większy rozmiar stentu jest bardziej preferowany od za małego rozmiaru.

4. Delikatnie wyjąć produkt z opakowania i starannie przyjrzeć się czy nie posiada zagięć, zgnieceń i wszelkiego rodzaju uszkodzeń. Unikać kontaktu z wszelkimi obcymi powierzchniami przed użyciem u pacjenta w celu utrzymania sterylności produktu.
5. Ustawić system dostarczania stentu pionowo, czubkiem w dół. Sprawdzić czy produkt, stent jest wyśrodkowany między złotymi markerami RTG.

#### Uwagi:

- Żadne uszkodzenia systemu dostarczania nie mogą zmniejszyć pożądaných cech wydajności.
  - Nie należy używać, jeśli zauważono defekty.
  - Nie dotykać ani nie obsługiwać stentu w celu uniknięcia uszkodzenia stentu lub przemieszczenia stentu.
6. Przygotować urządzenie pompujące z rozcieńczonym środkiem kontrastowym.
  7. Nabrać roztwór soli fizjologicznej do strzykawki 20 cm<sup>3</sup>. Przeprowadzić ostrożnie i rutynowe płukanie kanału przewodnika.
  8. Podłączyć urządzenie pompujące do zaworu odcinającego, a następnie podłączyć ten zawór do portu pompującego. Upewnić się, że elementy są odpowiednio połączone. Przygotować urządzenie pompujące zgodnie z instrukcjami producenta.
  9. Po dostarczeniu stentu do odpowiedniej pozycji, w miejscu docelowym zmiany chorobowej, otworzyć zawór odcinający, aby zapewnić dostęp do systemu dostarczania i użyć podciśnienia do usunięcia powietrza z kanału pompowania systemu dostarczania, a następnie zwolnić do pozycji neutralnej.

## ROMÂNĂ

### SISTEM DE POZIȚIONARE A STENTULUI CORONARIAN DE ELUȚIE CU RAPAMICINĂ DE LA CORACTO™

Citiți cu atenție toate instrucțiunile înainte de utilizare. Respectați toate avertismentele și precauțiile menționate în aceste instrucțiuni. Imposibilitatea de a face acest lucru poate duce la complicații.

#### DESCRIEREA DISPOZITIVULUI

##### 1. Sistemul de poziționare a stentului coronarian de eluție cu rapamicină Coracto™ include:

Sistemul de stent coronarian CORACTO™ este un produs de unică folosință sterilizat cu EIO (oxid de etilenă) format dintr-un stent intracoronarian cu balon expandabil premontat pe sistemul de poziționare cu schimb rapid (MonoRail) cu balon PTCA. Stentul este fabricat din oțel inoxidabil de grad chirurgical 316LVM. Stenturile sunt disponibile în mai multe lungimi, inclusiv 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm și pot fi extinse la diferite diametre inclusiv 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm și 4,0 mm. Diametrul maxim al firului de ghidaj adecvat pentru utilizarea cu sistemul este 0,014". Acoperirea stentului este compusă din ingredientul activ rapamicină și ingredientul inactiv PLGA, un copolimer de poli acid D,L lactic-co-glicolic într-un raport de 50:50. Concentrația de medicament este de 1,7 µg rapamicină/mm<sup>2</sup> din suprafața totală a stentului.

Diametru interior stent (mm)	Lungime stent (mm)	ID Compatibilitate minimă cu cator de ghidare	Presiune nominală (atm)	Presiune nominală de plensine (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Descriere componenți ai medicamentului

Rapamicina este o lantă macrociclică a bacteriilor existente în sol *Streptomyces hygroscopicus*. Formula sa moleculară este C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>, iar masa sa moleculară este 914,2 g/mol. Denumirea chimică a rapamicinei este (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS, 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-methoxyciclohexil]-1-methyletil]-10,21-dimethoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaazacilicentrică-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentonă.

#### MOD DE LIVRARE A PRODUSULUI

Sistemul de poziționare a stentului coronarian de eluție cu rapamicină Coracto™ este livrat cu instrucțiuni de utilizare individuale (IFU) în fiecare cutie de ambalaj.

**Steril:** Acest dispozitiv este sterilizat cu oxid de etilenă. Punga cu folie pe exterior este destinată doar protejării de lumină și umiditate (un pachet mic de hârtie care conține un agent de uscare (silicagel) este inclus pentru absorbția umidității reziduale). Conținutul ambalajului steril pus în punge de folie este steril. Aruncați pluci cu silicagel împreună cu ambalajul.

**Utilizare unică:** Acest dispozitiv este de unică folosință. Nu sterilizați din nou. Nu utilizați dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

**Depozitare:** Depozitați într-un loc uscat, întunecos și rece. Protejați împotriva luminii. Nu scoateți din cutie până când nu sunteți gata de utilizare. Păstrați la 25 °C; variații de temperatură permise 10-30 °C.

#### INDICAȚII

Pacienții cu boli cardiace ischemice simptomatice asociate cu leziuni stenotice sau restenotice (≤ 30 mm) în arterele coronare (cu un

#### Uwagi:

- Nie używać powietrza lub wszelkich gazowych środków do pompowania balonu.
  - Nie używać podciśnienia w systemie dostarczania stentu przed implantacją stentu w pozycji docelowej zmiany chorobowej.
10. Procedura ta (krok 9) może być powtarzana 2 do 3 razy, aby całkowicie usunąć powietrze z systemu dostarczania stentu.

#### Uwagi:

- Ta sama procedura może być wykonana przy użyciu strzykawki zamiast urządzenia pompującego.
  - Nie stosować podciśnienia w systemie z urządzeniem pompującym podczas wprowadzania systemu dostarczania do naczynia. Może to spowodować przemieszczenie stentu.
11. Zapewnić osłonie cewnika wprowadzającego /cewnika przewodniego stabilność.

do pełnego spuszczenia powietrza z balonu. Spuszczenie powietrza z balonu powinno być potwierdzone przez brak kontrastu w balonie.

- Całkowicie otworzyć obrotowy zawór zatrzymujący krwawienie.
- Bardzo powoli wycofać balon od stentu, utrzymując podciśnienie, aby delikatnie odsunąć balon od stentu
- Po całkowitym spuszczeniu powietrza z balonu, starannie wycofać system dostarczania z cewnika przewodniego pod fluoroskopią podczas utrzymywania przewodnika umieszczonego w pozycji.
- Zakręcić obrotowy zawór zatrzymujący krwawienie.

**Uwaga:** Jeśli jakkolwiek nietypowy opór jest napotkany podczas cofania systemu dostarczania, stent i cewnik przewodni należy usunąć jako pojedynczą jednostkę. Musi się to odbywać pod bezpośrednią wizualizacją metodą fluoroskopii.

- Powtórzyć obrazowanie angiograficzne, by ocenić stentowany obszar. Jeśli stent jest niedostatecznie rozszerzony, ostrożnie umieścić oryginalny system dostarczania lub inny cewnik o odpowiedniej średnicy i powtórzyć poprzednie kroki zmierzające do rozszerzenia stentu do wymaganej średnicy.

Metody odzyskiwania stentu (korzystanie z dodatkowych przewodów, pętlę chirurgicznych i/lub kleszczy) może spowodować dodatkowy uraz naczynia wieńcowego i/lub obszarze dostępu naczyniowego. Powikłania mogą obejmować krwawienie, krwiak lub tętniak rzekomy.

#### WARUNKI GWARANCJI

Alvimedica gwarantuje, że przyrząd ten został zaprojektowany i wyprodukowany z należytą ostrożnością. Ze względu na różnice natury biologicznej, występujące pomiędzy ludźmi, żaden produkt nie zapewnia pełnej skuteczności w każdym przypadku. W związku z tym Alvimedica nie ma kontroli nad warunkami, w jakich produkt jest używany po jego sprzedaży, doбором pacjentów oraz metodą aplikacji; Alvimedica zrzeka się wszelkich gwarancji w odniesieniu do produktu, bezpośrednich lub dopowiedzianych, w tym, bez ograniczeń, gwarancji przydatności handlowej i/lub przydatności do określonego celu. Alvimedica nie jest bezpośrednio lub pośrednio odpowiedzialna za wszelkie szkody lub uszkodzenia bądź utratę jakiegokolwiek osoby w wyniku niewłaściwego użytkowania produktu, ani nie jest bezpośrednio lub pośrednio odpowiedzialna za wszelkie rany, szkody lub straty, które mogą być wynikiem ponownego wykorzystania lub ponowej sterylizacji.

#### OCHRONY WŁASNOŚCI INTELEKTUALNEJ

Wszystkie znaki firmowe, loga, wynalazki, wiedza specjalistyczna, technologia, informacje zastrzeżone i inne prawa własności intelektualnej tego produktu należą wyłącznie do Alvimedica. Alvimedica zastrzega sobie wszelkie prawa do roszczenia żądań, pozywania i/lub szukania sprawiedliwości na drodze sądowej w przypadku wszelkiego nieautoryzowanego użycia lub nadużyciu praw własności intelektualnej lub odwrotnej inżynierii produktu.

## B. PROCEDURY DOSTARCZANIA I WDROŻENIA

- Przygotować obszar dostępu naczyniowego zgodnie ze standardową praktyką PTCA.
- Zalecane jest wstępne rozszerzenie zmian chorobowych cewnikiem PTCA.
- Wprowadzić system dostarczania stentu na przewodniku (śred. maks. 0,014") przez zawór zatrzymujący krwawienie. Podczas wprowadzania produktu zawór zatrzymujący krwawienie powinien być całkowicie otwarty.

**Uwaga:** Jeśli napotkasz jakikolwiek opór, nie wymuszaj drożności, ponieważ może to spowodować uszkodzenie stentu lub przemieszczenie się stentu w balonie. Upewnij się, że cewnik jest w prawidłowej pozycji i że jego końcówka jest nieruchoma.

- Wprowadzać system dostarczania stentu pod bezpośrednią wizualizacją fluoroskopową.
- Umieścić stent wzdłuż całej zmiany chorobowej za pomocą bliższego i dalszego markera RTG na balonie używanego jako punkt odniesienia.
- Aby rozszerzyć stent, delikatnie pompuj balon do średnicy docelowego naczynia. Podążaj za etykietą produktu dla właściwego ciśnienia pompowania. Fluoroskopowa wizualizacja podczas rozszerzania stentu powinna być stosowana w celu prawidłowej oceny średnicy optymalnej stentu w porównaniu do naczynia. Optymalne rozszerzenie i właściwy rozmiar wymaga, by stent był w pełnym kontakcie ze ścianą tętnicy.

#### Uwagi:

- Rozszerzenie stentu nie powinno być wykonywane, jeśli stent nie jest w pozycji optymalnej. Nie przekraczać znamionowego ciśnienia wybuchu jak wskazano na etykiecie. Nadmierne rozszerzenie, jak i niedostateczne rozszerzenie stentu mogą prowadzić do kilku powikłań.
- Nie rozszerzaj stentu poza dane z wykresu zgodności dostarczone na etykiecie.
- Przy jakimkolwiek oporze odczuwalnym w dowolnym momencie podczas dostępu do zmiany chorobowej lub usuwania poimplantacyjnego systemu dostarczania stentu, cały system powinien być usunięty jako pojedyncza jednostka.
- Zakręcić obrotowy zawór zatrzymujący krwawienie.

## C. PROCEDURY WDRAŻANIA I USUWANIA

- Usunąć powietrze z balonu za pomocą podciśnienia wytworzonego w urządzeniu pompującym. Poczekać chwilę

diametrul de referință al vaselor de 2,5 mm până la 4,0 mm) și care sunt eligibili pentru procedurile ACTP (angioplastie coronariană transluminală percutanată).

#### CONTRAINDICAȚII

- Pacienții la care terapia antiplachetară și/sau anticoagulantă este contraindicată.
- Pacienții la care se constată că au o leziune care împiedică înființarea completă a unui balon de angioplastie sau amplasarea corectă a stentului sau a sistemului de poziționare.
- Pacienții cu hipersensibilitate sau cu contraindicație la sirolimus (rapamicină) sau compuși înrudiți structural zotarolimus, everolimus, tacrolimus sau medicamente similare sau orice analog sau derivat.
- Pacienții cu alergii cunoscute la metale sau substanțe de contrast.

#### AVERTISMENTE

- Produsul trebuie utilizat numai de către medici cu experiență, care au fost instruiți în mod corespunzător cu privire la tehnicile de intervenție coronariană percutanată.
- Procedura trebuie efectuată doar în spitalele unde intervențiile de urgență de bypass coronarian pot fi efectuate rapid în caz de eventuale complicații prejudiciabile sau care pun viața în pericol.
- O selecție judicioasă a pacienților este necesară în caz de tromboză, complicații vasculare și/sau riscuri cu privire la episoade de sângerare.
- Înainte de a folosi produsul, citiți cu atenție toate instrucțiunile de utilizare înainte de procedură.
- Nu utilizați produsul în cazul în care integritatea ambalajului steril a fost compromisă sau dacă dispozitivul pare deteriorat sau îndoit.
- Nu utilizați produsul după data de expirare.
- Nu refolosiți, reprocessați sau sterilizați din nou produsul. Acest lucru va afecta performanța produsului. Produsul nu poate rezista la solicitările apărute la reutilizare. Curățarea sau reprocessarea componentelor cateterului cu expunere la materiale biologice poate avea drept rezultat efecte adverse atunci când acesta este utilizat.
- Pacienților trebuie să li se aplice o terapie anticoagulantă și/sau antiplachetară corespunzătoare. Un tratament medical necorespunzător poate duce la apariția trombozei de stent.
- La implantarea de stenturi suprapuse, folosiți stenturi din același material, în scopul prevenirii riscului de coroziune a metalelor.
- Persoanele alergice la oțel inoxidabil pot avea o reacție alergică la acest implant.
- Dacă în orice moment pe parcursul accesului la leziune sau a scoaterii implantului post-stent cu sistem de poziționare se simte opunerea unei rezistențe, atunci întregul sistem trebuie scos ca o singură unitate.
- Stentul CORACTO™ își atinge diametrul nominal dilatat atunci când balonul din sistemul de poziționare este umflat la o presiune de 8 bari. Balonul din sistemul de poziționare nu trebuie umflat la presiuni atât de mari încât stentul să se dilate mai mult decât diametrul intenționat pentru fluxul vasului sau la presiuni care depășesc presiunea maximă prestabilă.
- După utilizare, acest produs poate fi un potențial pericol biologic. Manipularea și eliminarea produselor trebuie realizate în conformitate cu practica medicală acceptată, legile și reglementările locale aplicabile. Alvimedica nu este responsabilă pentru pericole și/sau alte probleme care pot rezulta din manipularea și/sau eliminarea incorectă a produselor.

#### PRECAUȚII

- Nu scoateți stentul din sistemul de poziționare. În vederea amplasării, acest stent nu poate fi scos și pus pe un alt cateter cu balon.

- Dacă lizibilitatea etichetei este compromisă de manieră care afectează identificarea corectă a produsului, se recomandă ca dispozitivul să nu fie folosit.
- Nu expuneți la lumină pentru o perioadă prea mare de timp.
- Păstrați produsul într-un loc răcoros, uscat și întunecat.
- La umflarea balonului nu depășiți presiunea nominală de plesnire (RBP) menționată pe eticheta produsului. Acest lucru poate duce la complicații serioase, cum ar fi disecția, perforarea, leziuni la nivelul intimei, tromboza, ischemia miocardică, intervenții chirurgicale suplimentare, infarctul miocardic, aritmia, embolia stentului, ocluzia totală a arterei coronariene și decesul.
- Nu extindeți stentul în cazul în care nu este poziționat corect în vas.
- Extinderea incompletă a stentului poate cauza complicații procedurale care duc la rănirea pacientului.
- Nu scoateți stentul din sistemul său de poziționare, deoarece puteți deteriora stentul și/sau cauza embolizarea stentului. Sistemul de poziționare a stentului coronarian este folosit ca o singură unitate.
- Niciodată nu introduceți sau scoateți dispozitivul dacă întâmpinați o rezistență de natură necunoscută, deoarece acest lucru poate cauza un traumatism al țesuturilor sau deteriorarea dispozitivului. Dacă în orice moment pe parcursul accesului la leziune se întâmpină rezistență, înainte de a implementa stentul, sistemul de stent și cateterul de ghidare trebuie scoase împreună.
- Asigurați-vă că balonul este complet dezmulțat înainte de a retrage cateterul cu balon din zona de tratament. Întreaga procedură trebuie efectuată în baza unei fluoroscopii cu imagini de înaltă calitate. Dacă poziția stentului nu poate fi verificată, nu extindeți stentul.
- În timpul procedurii, pacientului i se va administra un tratament corespunzător anticoagulant și vasodilatator coronarian, după cum este cazul. Tratamentul anticoagulant trebuie administrat în conformitate cu liniile directoare medicale actuale și continuat pentru o perioadă de timp care urmează să fie stabilită de către medic, în urma procedurii.
- Poziționarea stentului poate afecta permeabilitatea arterelor colaterale.
- Când se tratează leziuni multiple, stentul se introduce întâi în leziunea distală, apoi în leziunea proximală. Această tehnică reduce necesitatea de a trece stentul proximal în locul stentului distal și reduce numărul de modificări cu ocazia desprinderii.
- Nu folosiți aer sau orice mediu gazos pentru a umfla balonul.
- Nu folosiți medii de contrast Ethiodol sau Lipiodol.
- Nu expuneți sistemul de poziționare la solvenți organici (de ex. alcool etc.).
- Din motive de trasabilitate, se recomandă scoaterea etichetei detașabile înainte de eliminarea ambalajului.
- La trecerea unui stent nu utilizați folosind ecografia intravasculară (IVUS), a unui fir de ghidaj coronarian sau a unui cateter cu balon trebuie avut grijă pentru a evita distrugerea poziției stentului, opoziția și/sau geometria acestuia.
- După utilizare, acest produs poate fi un potențial pericol biologic. Manipularea și eliminarea produselor trebuie efectuate în conformitate cu practicile medicale acceptate, legile și reglementările locale aplicabile. Manipularea și eliminarea produselor nu sunt responsabilitatea companiei Alvimedica.

#### SIGURANȚĂ IRM (imagistică prin rezonanță magnetică)

Testarea non-clinică a demonstrat că stentul are compatibilitate RM condiționată. Pacienții pot fi scanați în siguranță în următoarele condiții:

- Câmp magnetic static de 1,5 Tesla (1,5 T) sau 3,0 Tesla (3,0 T).
- Câmp cu gradient spațial maxim mai mic sau egal cu 10 T/m.
- Mod normal de funcționare: Rata de absorbție specifică (SAR) maximă la nivelul întregului corp de:
  - 2,0 W/kg la 15 minute de scanare cu modul normal de

funcționare de 1,5 T.

- 2,0 W/kg la 15 minute de scanare cu modul normal de funcționare de 3,0 T.

#### Încălzire în câmp de radiofrecvență pentru 3,0 T

La testarea non-clinică cu excitația unei spire de corp, stentul a generat o creștere a temperaturii diferențiale maxime de 1,3 °C atunci când a fost expus la o rată de absorbție specifică maximă (SAR) de 3,4 W/kg la 15 minute de scanare într-un sistem RM de 3,0 T (Siemens Trio, software SYNGO MR A30 4VA30A, Munchen, Germania). Sistemul de notare SAR și încălzirea observată indică faptul că este de așteptat ca SAR de 2,0 W/kg să ducă la creșterea localizată de temperatură mai mică de 1,0 °C.

#### Încălzire în câmp de radiofrecvență pentru 1,5 T

La testarea non-clinică cu excitația unei spire de corp, stentul a generat o creștere a temperaturii diferențiale de 1,1 °C atunci când a fost expus la o rată de absorbție specifică maximă (SAR) de 1,4 W/kg la 15 minute de scanare într-un sistem RM de 1,5 T (Siemens Espree, software SYNGO MR B17, Munchen, Germania). Sistemul de notare SAR și încălzirea observată indică faptul că este de așteptat ca SAR de 2,0 W/kg să ducă la creșterea localizată de temperatură mai mică de 2,0 °C.

**Precauție:** Comportamentul de încălzire în câmp de radiofrecvență nu are aceeași scală cu intensitatea câmpului static. Dispozitivele care nu prezintă o încălzire detectabilă la o intensitate a câmpului pot prezenta valori ridicate de încălzire localizată la o altă intensitate a câmpului.

#### Artefact RM

Calitatea imaginii RM poate fi compromisă dacă zona de interes este identică cu sau relativ aproape de poziția dispozitivului, și este posibil să fie necesară optimizarea parametrilor de imagine RM. Forma artefactelor estimate urmează conturul aproximativ al dispozitivului și se extinde radial până la 0,8 cm față de implant. Când dispozitivul are o imagine făcută cu secvențele prevăzute în standard, lumenul stentului nu poate fi vizualizat.

#### INFORMAȚII MEDICAMENT

##### Mecanism de acțiune

Rapamicina poate acționa ca un agent citostatic, blocând proliferarea celulară la începutul ciclului celular (faza G1) și aducând celulele înapoi la starea lor de repaus. Mai întâi rapamicina se leagă de o ciclofilină FKBP12, iar acest complex leagă și inhibă funcția mTOR (întâi rapamicine la mamifere), o serin treoninkinază cu rol în creșterea celulară, proliferarea și supraviețuire. mTOR acționează ca un mecanism central de control, care reglează începutul deplasării prin factorul de inițiere eucariotic 4E și calea p70 ribozomal S6 kinază.

##### Metabolism

Rapamicina este metabolizată extensiv de sistemul hepatic CYP3A4 și este și un substrat pentru pomparea de glicoproteină P de la peretele intestinal. Clearance-ul rapamicinei este afectat de ambele aceste căi și manifestă variabilitate inter-pacienți mare. Cei mai mulți dintre cei șapte metabolizati sunt formați prin O-demetilare sau hidroxilare. Metabolizati reprezintă mai puțin de 10% din activitatea imunosupresivă a rapamicinei. Acești metabolizati sunt excretați în bilă și fecale. Timpul de înjumătățire al rapamicinei variază de la 57 la 62 de ore, făcând fezabilă administrarea unei doze zilnice, o dată pe zi. Studiile farmacologice au arătat că nivelele plasmatiche care depășesc 15 ng/ml sunt ușor de realizat și că au fost bine tolerate de către pacienții tratați cu rapamicină. Cu toate acestea, deoarece rapamicina este foarte solubilă în lipide, aproape niciun medicament este eliberat în sânge în timpul plasmării stentului la locul leziunii, iar după implantarea stentului, gradientul de difuzie favorizează eluția în țesut, limitând din

nou cantitățile de rapamicină care circulă liber.

#### Interacțiuni medicamentoase după administrarea orală a rapamicinei

Pentru sistemul de poziționare a stentului coronarian de eluție cu rapamicină CORACTO™ nu au fost efectuate studii de interacțiune a medicamentelor. Rapamicina este metabolizată extensiv de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) în peretele intestinal și în ficat și suferă un eflux de enterocite din intestinul subțire cu glicoproteina P (P-gp). Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a rapamicinei absorbită în mod sistemic poate fi influențată de medicamentele care afectează aceste proteine. Inhibitorii ai CYP3A4 și P-gp pot crește nivelul de rapamicină, în timp ce inductori ai CYP3A4 și P-gp poate reduce nivelurile de rapamicină. Interacțiunea farmacocinetică dintre rapamicina administrată pe cale orală și medicamentele administrate concomitent este analizată în continuare. Nu au fost efectuate studii de interacțiune a medicamentelor pentru medicamente altele decât cele prezentate în continuare.

##### • Ketoconazol

Administrarea de ketoconazol în doze multiple a afectat în mod semnificativ viteza și gradul de absorbție și expunerea rapamicinei după administrarea unei forme farmaceutice orale de rapamicină, după cum rezultă din creșterea de rapamicină  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  și AUC de 4,3 ori, 38% și respectiv de 10,9 ori. Cu toate acestea, terminalul  $t_{1/2}$  pentru rapamicină nu a fost modificat. Doza unică de rapamicină nu a afectat concentrațiile la starea de echilibru în intervalele de 12 ore ale ketoconazolului în plasmă. Se recomandă ca soluția orală și comprimatele orale de rapamicină să nu fie administrate împreună cu ketoconazolul.

##### • Rifampicină

Pretratarea a 14 voluntari sănătoși cu doze multiple de rifampicină, 600 mg pe zi timp de 14 zile, urmată de o doză unică de 20 mg de rapamicină a crescut foarte mult clearance-ul oral al rapamicinei de 5,5 ori (interval = 2,8 până la 10), ceea ce înseamnă o reducere medie a AUC și  $C_{max}$  de aproximativ 82%, respectiv 71%. La pacienții la care este indicată rifampicina, trebuie luată în considerare agenți terapeutici alternativi cu potențial de inducție enzimatică mai mic.

##### • Diltiazem

Administrarea orală simultană a 10 mg dintr-o soluție orală de rapamicină și a 120 mg de diltiazem la 18 voluntari sănătoși a afectat în mod semnificativ biodisponibilitatea rapamicinei.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  și AUC pentru rapamicină au crescut de 1,4, 1,3, respectiv de 1,6 ori. Rapamicina nu a afectat farmacocinetica nici pentru diltiazem și nici pentru metabolizii săi, desacetildiltiazem și desmetildiltiazem.

##### • Ciclosporină

Interacțiunile farmacocinetice la doză unică între ciclosporină și rapamicină au fost investigate pentru două forme farmaceutice orale de rapamicină în studii făcute pe 24 de voluntari sănătoși. Comparativ cu rezultatele obținute la momentul administrării de rapamicină orală în monoterapie, administrarea orală a 10 mg de rapamicină la 4 ore după administrarea unei doze unice de 300 mg capsule gelatinoase moi de ciclosporină a crescut AUC mediu de rapamicină cu 33% până la 80% și  $C_{max}$  mediu de rapamicină cu 33% până la 58%, în funcție de forma farmaceutică a sirolimusului. Timpul de înjumătățire a rapamicinei nu a fost afectat în mod semnificativ. AUC mediu și  $C_{max}$  mediu pentru ciclosporină nu au fost afectate în mod semnificativ.

##### • Medicamente care pot fi administrate concomitent, fără ajustarea dozei

În studiile efectuate pentru medicamentele enumerate în continuare nu

au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic între produsele medicamentoase, în sensul rapamicinei administrate pe cale orală. Rapamicina și aceste medicamente pot fi administrate concomitent fără ajustarea dozei.

- Acidovir
- Digoxină
- Gliburidă
- Nifedipină
- Norgestrel/Ethinilestradiol
- Prednisolon
- Sulfametoxazol/Trimetoprim

##### • Interacțiuni cu alte medicamente

Printre medicamentele care pot crește concentrațiile sanguine cu rapamicină se includ:

- Blocante ale canalelor de calciu: nicardipină, verapamil
- Agenți antifungici: clotrimazol, fluconazol, itraconazol
- Antibiotice macrolide: claritromicină, eritromicină, troleandomicină
- Agenți prokinetici pentru afecțiuni gastrointestinale: cisapridă, metoclopramid
- Alte medicamente: bromcriptină, cimetidină, danazol, inhibitorii de protează utilizați în tratamentul infecției HIV (de ex. ritonavir, indinavir)

Printre medicamentele care pot reduce nivelul de rapamicină se includ:

- Anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- Antibiotice: rifabutină, rifapentină

Aceste liste nu sunt exhaustive.

Trebuie avut grijă la administrarea de droguri sau de alte substanțe care sunt metabolizate de CYP3A4 concomitent cu implantarea stenturilor CORACTO™.

##### • Suc de grapefruit:

Sucul de grapefruit reduce metabolizarea rapamicinei mediata de CYP3A4.

##### • Preparate din plante:

Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) induce CYP3A4 și glicoproteina P. Cum rapamicina este un substrat atât pentru citocromul CYP3A4 cât și pentru glicoproteina P, există posibilitatea ca utilizarea de sunătoare la pacienții cu implantiuri de stent CORACTO™ să aibă ca rezultat un nivel de rapamicină redus.

##### • Vaccinare

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare. Prin urmare, vaccinările pot fi mai puțin eficiente pentru o anumită perioadă de timp după implantarea unui stent CORACTO™. Trebuie evitată utilizarea vaccinurilor vii; vaccinurile vii pot include, dar fără a fi limitate la, vaccinurile pentru rujeolă, oreion, rujeolă, poliomielită oral, BCG, febră galbenă, varicelă și TY21a pentru febra tifoidă.

##### • Interacțiuni cu testele de laborator efectuate pentru medicamente

Nu au fost efectuate studii cu privire la interacțiunile rapamicinei cu testele folosite de obicei la clinicile de laborator.

##### Mutageneză, carcinogenitate și toxicologie de reproducere

Nu au fost evaluate genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere pentru stenturile CORACTO™. Cu toate acestea, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere cauzate de rapamicină au fost investigate in vitro pe celule bacteriene și de mamifer și in vivo pe animale de laborator.

Rapamicina nu a fost genotoxică în testul de mutație inversă pe bacterii in vitro, în testul de aberație cromozomială pe celule ovariene de hamster chinezesc, testul de mutație genetică directă în celulele limfomatoase de șoarece sau testul in vivo de micronucleu pe șoarece.

Reacții adverse posibile legate de rapamicină (ca urmare a administrării orale):

- Testele funcției hepatice sunt anormale
- Anemie
- Artralгии
- Diaree
- Hipercolesterolemie
- Hipersensibilitate, inclusiv reacții de tip anafilactic/ anafilactoid
- Hipertiglicidemie
- Hipokaliemie
- Infecții
- Boală pulmonară interstițială
- Leucopenie
- Limfom și alte boli maligne
- Trombocitopenie

#### REAȚII ADVERSE POSIBILE

- Intervenții suplimentare (percutanată, intervenție chirurgicală (de urgență CABG))
- Reacții alergice sau la medicamente pentru agenți antiplachetari/ agenți anticoagulanți/medii de contrast/materialul stentului
- Aritmie
- Tamponadă cardiacă
- Leziuni la nivelul intimei sănătoase
- Deces
- Disecție
- Embolie (de aer)
- Hemoragie/Sângerări
- Hematom
- Infecție
- Infarct miocardic
- Ischemie miocardică
- Perforare
- Pseudoanevrism
- Restenoză (necesită și/sau nu necesită reintervenție)
- Embolie stent
- Tromboză de stent (inclusiv târziu și foarte târziu)
- Accident vascular cerebral
- Tromboză
- Ocluzie totală a arterei coronare
- Vasospasm

#### INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Materiale necesare (Notă: aceste materiale nu sunt incluse pachetul produsului)

MATERIALE
Cateter de ghidaj adecvat
seringi de 10 - 20 cc
Soluție salină heparinizată sterilă
Fir de ghidaj de 0,014"
Teacă introductoare
Valvă hemostatică rotativă
Soluție salină normală de contrast de diluție 1:1
Dispozitiv de inflație
Robinet cu trei căi
Medicamente anticoagulante și antiplachetare adecvate

## A. PREGĂTIRE

1. Verificați pachetul produsului cu privire la deteriorarea ambalajului și a barierei sterile.

### Note:

- Nu utilizați dispozitivul dacă pachetul interior nu mai este steril, dacă ambalajul este deteriorat sau dacă eticheta dispozitivului este incompletă.
- Înainte de a începe procedura, pregătiți dispozitivul de inflație conform instrucțiunilor de utilizare.

2. Scoateți cu grijă sistemul de poziționare din tuburile de protecție.
3. Asigurați-vă că diametrul și lungimea stentului corespund vasului tratat.

**Notă:** Pentru o implantare de succes a stentului, este important ca stentul să fie dimensionat corect. În general, dimensiunea stentului trebuie aleasă astfel încât să se potrivească cu diametrul vasului de referință și să corespundă lungimii leziunii. Ușoara supradimensionare a stentului este de preferat în locul subdimensionării acestuia.

4. Scoateți cu grijă produsul din ambalaj și verificați cu atenție dacă este îndoit, curbat sau dacă prezintă orice tip de deteriorare. Înainte de a folosi produsul la pacient, evitați contactul cu suprafețe străine pentru a menține sterilitatea produsului.
5. Cu vârful în jos, orientați sistemul de poziționare a stentului pe direcție verticală. Examinați produsul și verificați dacă stentul este centrat între markerii radioopaci din aur.

### Note:

- Orice deteriorare a sistemului de poziționare poate reduce caracteristicile de performanță dorite.
  - Nu utilizați dacă se constată defecte.
  - Nu atingeți sau manipulați stentul pentru a preveni deteriorarea stentului sau desprinderea stentului.
6. Pregătiți dispozitivul de inflație cu mediul de contrast diluat.
  7. Umpleți seringă de 20 cc cu soluție salină. Spălați cu grijă lumenul de la firul de ghidaj ca rutină.
  8. Atașați dispozitivul de inflație la un robinet și apoi atașați robinetul la portul de inflație. Asigurați-vă că componentele sunt conectate în mod corespunzător. Pregătiți dispozitivul de inflație în conformitate cu instrucțiunile producătorului.
  9. După poziționarea stentului în poziția corespunzătoare la leziunea țintă, deschideți robinetul de la sistemul de poziționare și trageți negativ până când de-aerisiți lumenul inflației sistemului de poziționare și apoi eliberați în poziția neutră.

### Note:

- Nu folosiți aer sau orice mediu gazos pentru a umfla balonul.
  - Nu aplicați o presiune negativă la nivelul sistemului de poziționare a stentului înainte de a poziționa stentul în leziunea țintă.
10. Această procedură (etapa 9) poate fi repetată de 2 până la de 3 ori pentru a scoate tot aerul din sistemul de poziționare a stentului.

### Note:

- Aceeași procedură se poate face cu o seringă în loc de dispozitivul de inflație
  - Nu aplicați o presiune negativă la nivelul sistemului cu dispozitiv de inflație atunci când introduceți sistemul de poziționare în vas. Acest lucru poate cauza desprinderea stentului.
11. Asigurați-vă că introducătorul cu teacă pentru cateter/cateterul

de ghidaj sunt stabile.

## B. PROCEDURA DE POZIȚIONARE ȘI DE UTILIZARE

1. Pregătiți locul de acces vascular conform practicii standard PTCA.
2. În mod special se recomandă predilatarea leziunii cu un cateter PTCA.
3. Introduceți sistemul de poziționare a stentului peste firul de ghidaj (diametru max. 0,014") prin valva hemostatică. Valva hemostatică trebuie să fie complet deschisă cât timp produsul este introdus.

**Notă:** Dacă întâmpinați orice rezistență, nu forțați trecerea, deoarece acest lucru poate cauza deteriorarea stentului sau desprinderea stentului de balon. Asigurați-vă că cateterul de ghidaj este în poziția corectă și că vârful este în staționare.

4. Introduceți sistemul de poziționare a stentului sub vizualizare fluoroscopică directă.
5. Poziționați stentul peste leziune, folosind markerii radioopaci proximali și distali de pe balon ca punct de referință.
6. Pentru a extinde stentul, umflați ușor balonul la diametrul vasului tratat. Respectați eticheta produsului cu privire la presiunea corectă de inflație. Vizualizarea fluoroscopică din timpul expansiunii stentului trebuie folosită pentru a evalua în mod corespunzător diametrul optim al stentului comparativ cu vasul. Expansiunea optimă și dimensionarea corespunzătoare impun ca stentul să fie în contact complet cu peretele arterial.

### Note:

- Expansiunea stent nu trebuie efectuată dacă poziționarea stentului nu este cea optimă. Nu depășiți presiunea nominală de plensire indicată pe etichetă. Expansiunea prea mare sau prea mică a stentului poate cauza mai multe complicații.
  - Nu extindeți stentul dincolo de valoarea din graficul de conformitate prevăzut pe etichetă.
  - Dacă în orice moment pe parcursul accesului la leziune sau a scoaterii implantului post-stent cu sistem de poziționare se simte opunerea unei rezistențe, atunci întregul sistem trebuie scos ca o singură unitate.
7. Strângeți valva hemostatică rotativă.

## C. PROCEDURA DE UTILIZARE ȘI DE SCOATERE

1. Dezumflați balonul, aplicând o presiune negativă asupra dispozitivului de inflație. Alocați un timp suficient pentru deflata balonului. Deflatați balonului trebuie confirmată prin absența contrastului în balon.
2. Deschideți complet valva hemostatică rotativă.
3. Scoateți foarte lent balonul de pe stent, menținând presiunea negativă pentru a desprinde ușor balonul de pe stent.
4. Odată ce balonul a fost complet dezumflat, scoateți cu atenție sistemul de poziționare de la cateterul de ghidaj, folosindu-vă de fluoroscopie și menținând firul de ghidaj poziționat.
5. Strângeți valva hemostatică rotativă.

**Notă:** Dacă la retragerea sistemului de poziționare este întâmpinată o rezistență neobișnuită, atunci sistemul de poziționare a stentului și cateterul de ghidaj trebuie scoase împreună. Acest lucru trebuie făcut sub vizualizare fluoroscopică directă.

6. Repetați imagistica prin angiografie pentru a evalua zona unde s-a implantat stentul. Dacă stentul este subdilat, poziționați cu atenție sistemul de poziționare inițial sau un alt cateter cu

diametrul potrivit și repetați pașii anteriori pentru a extinde stentul la diametrul necesar.

Metodele de extragere a stentului (folosirea de fire suplimentare, lațuri și/sau clești) pot duce la traume suplimentare pentru vasul coronarian și/sau la locul de acces vascular. Complicațiile pot include sângerări, hematoame sau pseudoanevrism.

## TERMENI DE GARANȚIE

Alvimedica garantează că proiectarea și fabricarea acestui instrument s-au făcut cu diligență rezonabilă. Datorită variațiilor biologice dintre persoane, niciun produs nu este 100% eficient în fiecare caz. Prin urmare și deoarece Alvimedica nu are niciun control asupra condițiilor în care produsul este utilizat după vânzare, asupra selectării pacienților și a metodelor de aplicare; Alvimedica renunță la toate garanțiile referitoare la produs, explicite sau implicite, inclusiv, dar fără a se limita la cele de vandabilitate și/sau adecvare pentru un anumit scop. Alvimedica nu este responsabilă direct sau indirect, pentru niciun fel de prejudiciu sau deteriorare sau pierdere suportată de oricare persoană ca urmare a utilizării abuzive a produsului și Alvimedica nu este responsabilă sau răspunzătoare, în mod direct sau indirect, pentru niciun fel de prejudiciu, deteriorare sau pierdere care poate apărea în urma reutilizării sau sterilizării din nou.

## PROTECȚIA PROPRIETĂȚII INTELLECTUALE

Toate brevetele, logo-urile, invențiile, know-how-ul, tehnologia, informațiile pentru care există drept de proprietate și alte drepturi de proprietate intelectuală ale acestui produs aparțin exclusiv companiei Alvimedica. Alvimedica își rezervă toate drepturile de a solicita, da în judecată și/sau de a obține despăgubiri în fața unei autorități judiciare în cazul unei încălcări cu privire la orice utilizare neautorizată sau utilizare abuzivă a proprietății intelectuale sau de inginerie inversă (demontare/dezasamblare în scopul reconstruirii procesului tehnologic) cu privire la produs.

## МАКЕДОНСКИ

### СИСТЕМ ЗА ВМЕТНУВАЊЕ СРЦЕВ СТЕНТ ЗА РАСТВОРАЊЕ НА „РАПАМИЦИН“ (Rapamycin), „КОРАКТО“ (CORACTO™)

Пред употреба, внимателно прочитајте ги упатствата. Следете ги сите предупредувања и мерки на претпазливост наведени во упатствата. Ако не се придржувате, може да се јават компликации.

#### ОПИС НА УРЕДОТ

##### 1. Системот за вметнување срцев стент за растворање „рапамацин“ (Rapamycin), „коракто“ (Coracto™) содржи:

Срцевит стент-систем „КОРАКТО“ е производ за една употреба стерилизиран со етилен оксид, кој се состои од систем за вметнување интракоронарен стент во облик на проширувачки балон, ставен на систем за брза размена на ПТКА балон (со една шина). Стентот е произведен од некородирачки медицински челик 316LVM. Стентовите се достапни во различни должини вклучувајќи 9 мм, 13 мм, 17 мм, 21 мм, 24 мм, 28 мм, 32 мм и можат да се прошират до различни дијаметри, вклучувајќи 2,5 мм, 2,75 мм, 3,0 мм, 3,5 мм, и 4,0 мм. Максималниот дијаметар на водечката жица соодветен за користење со системот е 0,014 инчи (0,3556 мм). Стентот е премачкан со активната состојка рапамацин и неактивната состојка ПЛГА, кополимер од поли(D,L-лактична когликолна киселина во сооднос 50:50. Содржината на лекот е 1,7 µg rapamycin/mm<sup>2</sup> на целата површина на стентот.

Внатрешен дијаметар на стентот (мм)	Должина на стентот (мм)	Минимална идентификација на компатибилност на водечкиот катетер	Номинален притисок (атм)	Класифициран притисок на пукање (атм)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056 инчи)	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056 инчи)	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056 инчи)	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056 инчи)	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056 инчи)	8	16

##### 2. Опис на компонентата лек

Рапамацинот е макроцикличен лантонен производ на земјаната бактерија стрептомицес хипросколипус (*streptomyces hygroscopicus*). Неговата молекуларна формула е C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>13</sub>, а молекуларната тежина, 914,2г/мол. Хемискиот назив на рапамацинот е (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexamethyl-23, 27-epoxy-3H-pyrrido[2,1-c][1,4]oxaazacycloheptacentriene-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

##### КАКО СЕ ИСПОРАЧУВА ПРОИЗВОДОТ

Системот за вметнување срцев стент за растворање „рапамацин“ (Rapamycin), „коракто“ (Coracto™) се испорачува со по едно упатство за употреба (ИФУ) во секоје пакување.

**Стерилен:** уредот е стерилизиран со етилен оксид. Намената на надворешната торба од фолија е да го штити од светлина и од влага (додадено е и малечко хартиено пакување со агенс за сушење (кварцен гел) за апсорбирање на вишокот влажност). Содржината на стерилното пакување ставено во торбата од фолија е стерилна. Фрлете ја кесичката кварцен гел со пакувањето.

**Една употреба:** Овој уред е само за една употреба. Немојте да го стерилизирате повторно. Не го користете ако пакувањето е отворено или оштетено.

**Складирање:** Складирајте на суво, темно, свежо место. Заштитете го од светлина. Не го вадете од картонот додека не е подготвен за користење. Складирајте на 25°C; за движење надвор, дозволено е до 10-30°C.

#### ИНДИКАЦИИ

Пациентите што имаат симптоматична исхемична срцева болест поврзана со стеновични или рестенозни лезии (≤30 mm) во срцевите артерии (со референтен дијаметар на сад од 2,5 мм до 4,00 мм) што се соодветни за постапки ПТКА (перкутана транслуминална коронарна ангиопластика).

#### КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Пациенти кај кои може да има контраиндикации од антиагрегациска и/или антикоагулациска терапија.
- Пациентите кај кои е проценето дека имаат лезија што спречува целосно надување на балонот за ангиопластика или правилно поставување на стентот или системот за вметнување.
- Пациентите што се хиперсензитивни или кај кои се јавуваат контраиндикации на сиrolимус (sirolimus) (рапамацин) или структурно блиските соединенија зотаролимус, еверолимус, такролимус (zotarolimus, everolimus, tacrolimus) или слични лекови, или други аналози или дериватни лекови.
- Пациенти што знаат дека се алергични на метал или контрастни медиуми.

#### ПРЕДУПРЕДУВАЊА

- Производот треба да го користат само искусни лекари што се соодветно обучени за техники на перкутани срцеви интервенции.
- Постапката треба да се изведува само во болниците каде што може брзо да се изведе итна операција на премостување на срцевата артерија со пресадувачко ткиво ако дојде до потенцијални повреди или компликации што го загрозуваат животот.
- Внимателен избор треба да се направи на пациентите со тромбоза, васкуларни компликации и/или ризик од крвање.
- Пред постапката, пред употреба на производот, прочитајте го упатството за употреба внимателно.
- Не го употребувајте производот ако е оштетено стерилното пакување или ако уредот изгледа како да е оштетен или деформиран.
- Не користете го производот по рокот на траење.
- Не користете, подготвувајте или стерилизирајте го повторно. Ова ќе влијае врз функционирањето на производот. Можеби производот не може да издржи стресот на повторната употреба. Чистењето или повторното подготвување на компонентите на катетерот изложени на биолошки материјали може да предизвика уредот да има чуден ефект кога се користи.
- На пациентите треба да им се даде соодветна антикоагулациска и/или антиагрегациска терапија. Во случај на несоодветна медицинска терапија, може да се јави тромбоза од стентот.
- Кога се вградуваат стенови што се преклопуваат, користете стенови од ист материјал за да не дојде до кородирање на металот.
- Кај лицата алергични на некородирачки челик може да се јави алергиска реакција на имплантатот.
- Ако се почувствува некаков отпор во текот на влегувањето во лезијата или отстранувањето на системот за вметнување во вградувањето на стентот, целиот систем треба да се отстрани како една целина.
- Стентот „КОРАКТО“ го достигнува својот номинален дијаметар во проширена состојба кога балонот на системот за вметнување е надуван со притисок од 8 барови. Балонот на системот за вметнување не треба да се надувава со притисок што е толку висок и што го проширува стентот над пропишаниот дијаметар на луменот на садот или со притисок што го надминува предодредениот максимален притисок.

- По употребата, овој производ може да претставува потенцијална биолошка опасност. Ракувањето и фрлањето на производите треба да е во согласност со прифатливата медицинска практика и важечките локални закони и регулативи. Фирмата Alvimedica не е одговорна за опасностите и/или другите проблеми што може да произлезат од неправилно ракување и/или фрлање на производите.

#### ПРЕВЕНТИВНИ МЕРКИ

- Не отстранувајте го стентот од системот за вметнување. Стентот не може да се отстрани и да се стави на друг катетер-балон за мesteње.
- Ако е оштетена и нечитка наленицијата, па не може правилно да се идентификува производот, се препорачува да не се користи уредот.
- Не го изложувајте на светлина предолго.
- Чувајте го производот на свежо, суво и темно место.
- Кога го дувате балонот, не го надминувајте класифицираниот притисок на пукање (RBP) наведен на наленицијата на производот. Ова може да доведе до сериозни компликации како што се расекнувањето, перфорирањето, оштетувањето на тупаа intima, тромбозата, миокардичната исхемија, дополнителните хируршки интервенции, срцевит удар, аритмијата, стентниот емболанизам, целосното затворање на срцевата артерија и смрт.
- Не проширувајте го стентот ако не е правилно наместен во садот.
- Нецелосното проширување на стентот може да предизвика процедурални тешкотии што можат да доведат до повреда на пациентот.
- Не го вадете стентот од системот за вметнување бидејќи со отстранувањето можете да го повредите стентот и/или да дојде до негова емболанизација. Системот за вметнување на срцевит стент се користи како една целина.
- Никога не притискајте нанепред или повлекувајте го назазад уредот ако не знаете што го попречува, тоа може да предизвика повреда на ткивото или оштетување на уредот. Ако се почувствува необичен отпор во кој било момент од влегувањето во лезијата пред поставувањето на стентот, стентниот систем и водечкиот катетер ќе се отстранат како една целина.
- Внимавајте балонот да е целосно издишан пред да го отстранувате катетерот-балон од местото што се лекува. Целата постапка треба да се направи проследено со висококвалитетни флуороскопски слики. Ако не може да се потврди локацијата, не го проширувајте стентот.
- Во текот на постапката, на пациентот треба да му се дава по потреба антикоагулациска или срцева вазодилаторна терапија. Антикоагулациска терапија треба да се дава во согласност со тековните медицински насоки и да се продолжи со неа иста време, што ќе го одреди лекарот по постапката.
- Поставувањето на стентот може да ја загрози отвореноста на страничните отвори.
- Кога лекувате повеќе лезии, периферната (дисталната) лезија треба прва да се стентира, а потоа и најблиската до центарот (проксималната). Со техниката се олеснува потребата да се прекрсти проксималниот стент при поставување на дисталниот стент и се намалуваат шансите за изместување.
- Не користете воздух или друг гас за да го надувате балонот.
- Не користете ги контрастните материјали „етиодол“ или „липиодол“.
- Не изложувајте го системот за вметнување на органски растворувачи (т.е. алкохол, итн.).
- Пред да го фрлите пакувањето, се препорачува да ја отстраните наленицијата што може да се оддели за да можете да го документирате и евидентирате уредот.

- Мора да внимавате кога преминувате новопоставен стент со интраваскуларен ултразвук (IVUS), срцева водечка жица или катетер-балон за да не ги пореметите позицијата, отпорот и/или геометријата на стентот.
- По употребата, овој производ може да претставува потенцијална биолошка опасност. Ракувањето и фрлањето на производите мора да е во согласност со прифатливата медицинска практика и со важечките локални закони и регулативи. Ракувањето и фрлањето на производите не се одговорност на Alvimedica.

### БЕЗБЕДНОСТ ВО ОДНОС НА МАГНЕТНАТА РЕЗОНАНЦА

Неклиничкото тестирање покажа дека стентот е условно безбеден во однос на магнетната резонанца. Пациентите може да се скенираат безбедно под следниве услови:

- статично магнетно поле од 1,5-Tesla (1,5T) или 3,0-Tesla (3,0T).
- Максимално просторно градиентно поле помалку или еднакво на 10T/m.
- Нормален режим на работење: Максимална специфична брзина на апсорпција на целото тело (SAR) на:
  - 2,0 W/kg за 15 минути скенирање при нормален режим на работа на 1,5T.
  - 2,0 W/kg за 15 минути скенирање при нормален режим на работа на 3,0T.

### 3,0 T загревање RF

Во неклиничко тестирање со стимулирање на телесен навој, стентот произведе максимално покачување на диференцијална температура од 1,3°C кога беше изложен на максимална специфична брзина на апсорпција (SAR) од 3,4 W/kg за 15 минути скенирање во систем на магнетна резонанца од 3,0T (Siemens Trio, софтвер SYNGO MR A30 4VA30A, Минхен, Германија). Скалирањето на SAR и забележаното загревање покажуваат дека SAR од 2,0 W/kg се очекува да предизвика локализирано покачување на температурата од помалку од 1,0 °C.

### 1,5 T загревање RF

Во неклиничко тестирање со стимулирање на телесен навој, стентот произведе максимално покачување на диференцијална температура од 1,1°C кога беше изложен на максимална специфична брзина на апсорпција (SAR) од 1,4 W/kg за 15 минути скенирање во систем на магнетна резонанца од 1,5T (Siemens Espree, софтвер SYNGO MR B17, Минхен, Германија). Скалирањето на SAR и забележаното загревање покажува дека SAR од 2,0 W/kg се очекува да предизвика локализирано покачување на температурата од помалку од 2,0 °C.

**Внимание:** Однесувањето на загревањето RF не се скалира со јачина на статично поле. Уредите што не покажуваат забележливо загревање при една јачина на поле, може да покажат високи вредности на локализирано загревање при друга јачина на поле.

### Артефакт на магнетната резонанца

Квалитетот на сликата на магнетната резонанца може да се расипе ако областа што не интересира е иста или релативно близу до позицијата на уредот и можеби ќе треба да се оптимизираат параметрите за правење слика со магнетна резонанца. Обликот на очекуваните артефакти ја следи приближната контура на уредот и се проширува до 0,8 см од имплантатот. Кога уредот се слика со скенците пропишани во стандардот, луменот на стентот не може да се визуелизира.

### ИНФОРМАЦИИ ЗА ЛЕКОТ

#### Механизам на дејствување

Рапамацинот може да има улога на цитостатичен агенс, да го блокира распространувањето на клетките рано во циклусот на клетките (фаза G1), и да ги врати во нивната состојба на мирување. Рапамацинот прво го врзува циклофилинот FKBP12, а овој комплекс го врзува и ја инхибира функцијата на mTOR (целта на рапамацинот кај цицачите), серин-треонинска киназа која е задолжена за клеточното растење, распространување и преживување. mTOR има улога на централен контролор, го регулира иницирањето на транслацијата преку еукариотичниот иницијациски фактор 4E, и патеката на рибозомната p70 S6 киназа.

#### Метаболизам

Хепатичниот систем CYP3A4 целосно го метаболизира рапамацинот и има улога на супстрат во п-гликопротеинската пумпа на црвениот ѕид. Ослободувањето на рапамацинот зависи од овие две патеки и покажува голема варијабилност кај пациентите. Повеќето од седумте метаболити се формираат преку O-деметилација или хидроксилација. Метаболитите се одговорни за помалку од 10% од имunosупресивната активност на рапамацинот. Овие метаболити се исфрлаат со жолчката и изметот. Времето на полураспаѓање на рапамацинот е од 57-62 часа, па може да се дозира еднаш дневно. Фармаколошките студии покажуваат дека може лесно да се постигнат нивоа на плазма над 15 ng/mL и дека добро ги толерираат пациентите лекувани со рапамацин. Сепак, бидејќи рапамацинот е многу растворлив во липиди, лекот речиси воопшто не се ослободува во крвотокот додека се поставува стентот во лезијата, а по вградувањето на стентот, со дифузното скалирање, растворот влегува во тивото, ограничувајќи ги количините на циркулирачки слободен рапамацин.

#### Интеракција на лековите по оралното давање „рапамацин“

Не се направени студии за интеракција на лековите со системот за вметнување срцев стент за растворување „рапамацин“ (Rapamycin), „коракто“ (Coracto™), Цитохромот P450 3A4 (CYP3A4) во голема мера го метаболизира „рапамацинот“ во црвениот ѕид и црниот дроб и истекува со ентероцитите на тенкото црево предизвикан од P-гликопротеинот (P-gp). Затоа, апсорбирањето и последователното елиминирање на систематски апсорбиранот „рапамацин“ може да трпи влијанија од лекови што влијаат врз овие протеини. Инхибиторите на CYP3A4 и P-gp може да ги зголемат нивоата на „рапамацин“, а индукторите на CYP3A4 и P-gp може да ги намалат нивоата на „рапамацин“. Подолу се расправа за фармакинетичката интеракција меѓу орално дадениот „рапамацин“ и пропратно даваните лекови. Студии за интеракцијата на лековите не се направени со други лекови, освен со подолу опишаните.

#### • „Кетоконазол“ (Ketoconazole)

Давањето повеќе дози на „кетоконазол“ значително влијаеше врз брзината и количината на апсорбирањето, како и на изложеноста на „рапамацинот“ по давањето на орална формула на „рапамацин“; тоа се забележува во зголемувањето на „рапамацинот“  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и на AUC 4,3-fold, 38%, и 10,9-кратно. Сепак, не беше сменет терминалниот  $t_{1/2}$  „рапамацин“. Единичните дози „рапамацин“ не влијаеја врз стабилната состојба на дванаесетчасовните плазматични концентрации на „кетоконазол“. Се препорачува оралниот раствор и оралните таблети „рапамацин“ да не се даваат со „кетоконазол“.

#### • „Рифампин“ (Rifampin)

Претходно биле лекувани 14 здрави доброволци со повеќе дози

„рифампин“, 600 мг дневно во тек на 14 дена, по што следувала единична доза од 20 мг „рапамацин“, 5-кратно (онсег = 2,8 до 10); тоа претставува просечно намалување на AUC и на  $C_{max}$  од 82% и 71%. Кај пациенти со индикации на „рифампин“, треба да се разгледуваат алтернативните терапевтски агенси со понизок потенцијал за ензимска индукција.

#### • „Дилтиазем“ (Diltiazem)

Симултаното орално давање на 10 мг орален раствор на „рапамацин“ и 120 мг „дилтиазем“ на 18 здрави доброволци значително влијаеше врз биорасположливоста на „рапамацинот“. „Рапамацинот“  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , и AUC беа зголемувани 1,4-, 1,3-, и 1,6-кратно. „Рапамацинот“ не влијаеше врз фармакокинетата на „дилтиаземот“ или неговите метаболити десацетилдилтиазем и десметилдилтиазем.

#### • „Циклоспорин“ (Cyclosporine)

Беа испитувани фармаколошките интеракции меѓу единичните дози на „циклоспорин“ и на „рапамацин“ за две орални формули „рапамацин“; во студиите се користеа 24 здрави доброволци. Во споредба со резултатите добиени кога оралниот „рапамацин“ се даваше сам, оралното давање на 10 мг „рапамацин“ четири часа по единичната доза меки желатински таблети „циклоспорин“ од 300 мг, го зголеми просечното AUC на „рапамацинот“ за 33% до 80% и просечното  $C_{max}$  на „рапамацинот“ за 33% до 58%, во зависност од формулата на сиролимусот. Нема позначително влијание врз времето на полураспаѓање на „рапамацинот“. Немаше значително влијание врз просечното AUC и просечното  $C_{max}$  на „циклоспоринот“.

- Лекови што може да се даваат истовремено без приспособување на дозите

Не се забележани клинички значителни интеракции меѓу лековите во студиите на лековите наведени подолу и орално даваниот „рапамацин“. „Рапамацинот“ и овие лекови може да се даваат истовремено и без приспособување на дозите:

- „ацикловир“ (Acyclovir)
- „дигоксин“ (Digoxin)
- „глибурид“ (Glyburide)
- „нифедипин“ (Nifedipine)
- „норгестрел“/етинил естраиол (Norgestrel/ethinyl estradiol)
- „преднисолон“ (Prednisolone)
- „сulfаметоксазол“/триметоприм (Sulfamethoxazole/trimethoprim)

- Други интеракции на лекови

Лекови што можат да ја зголемат концентрацијата на „рапамацин“ во крвата се:

- блокаторите на калиумските канали: „никардипин“ (nicardipine), „верапамил“ (verapamil)
- антигабични агенси: „клотримазол“ (clotrimazole), „флуконазол“ (fluconazole), „итраконазол“ (itraconazole), макролидни антибиотици: „кларитромцин“ (clarithromycin), „еритромцин“ (erythromycin), „тролеандомицин“ (troleanandomycin)
- гастроентеринални прокинетички агенси: „цисаприд“ (cisapride), „метоклопрамид“ (metoclopramide)
- други лекови: „бромокриптин“ (bromocriptine), „циметидин“ (cimetidine), „даназол“ (danazol), инхибитори на HIV-протеаза (на пример „ритонавир“, „индинавир“), (ritonavir, indinavir)

Лековите што можат да ги намалат нивоата „рапамацин“ вклучуваат:

- антиепилептици: „карбамазепин“ (carbamazepine), „фенолбарбитал“ (phenobarbital), „фенитоин“ (phenytoin)
- антибиотици: „рифабутин“ (rifabutin), „рифапентин“ (rifapentine)

Овие списоци не се конечни.

При вградувањето стентови „коракто“, треба да се внимава кога се даваат пропратно лекови или други супстанции што ги метаболизира CYP3A4.

#### • Сок од грейпфрут:

сокот од грейпфрут го намалува метаболизмот на „рапамацин“ посредуван од CYP3A4.

#### • Растителни формули:

Кантарионот (Hypericum perforatum) ги индуцира CYP3A4 и P-гликопротеинот. Бидејќи „рапамацинот“ е супстрат и на цитохромниот CYP3A4 и на P-гликопротеинот, постои можност пациентите што користат кантарион, а добиваат стентови „коракто,“ да имаат намалени нивоа на „рапамацин“.

#### • Вакцинирање

Имуносупресивните супстанции може да влијаат на реакцијата на вакцинирањето. Затоа, вакцинирањето може да биде понефективно извесно време по примањето на стентот „коракто“. Треба да се избегнува користењето на живи вакцини; во живи вакцини спаѓаат овие, но и други: вакцините за сипаници, заушки, рубела, орална вакцина за полио, BCG, жолта треска, варицела и тифодот TY21a.

#### • Интеракции на лекот со лабораториските тестови:

Нема студии за интеракциите на „рапамацин“ во вообичаено користените клинички лабораториски тестови.

#### Мутагеност, карциногеност и репродуктивна токсичност

Не се проценети генотоксичноста, карциногеноста и репродуктивната токсичност на стентовите „КОРАКТО“. Сепак, генотоксичноста, канцерогеноста и репродуктивната токсичност на „рапамацинот“ се испитувани во бактериските и цитачките клетки ин витро и кај лабораториските животни ин vivo.

„Рапамацинот“ не беша генотоксичен во испитувањето ин витро на обратната бакретиска мутација, испитувањето на хромозомното отстапување на јајце-клетката кај кинескиот хамстер, испитувањето на напредната мутација на клетката на лимфомот кај глушецот, или испитувањето ин vivo на плувешкиот микронуклеус.

Потенцијални негативни случувања поврзани со „рапамацинот“ (по оралното давање):

- абнормални тестови за функционирањето на црниот дроб
- анемија
- артралгија
- дијареја
- хиперхолестеролемиа
- хиперсензитивност, вклучувајќи типови на анафилактички/анафилактични реакции
- хипертриглицеридемија
- хипокалемија
- инфекции
- меѓупросторна болест на белите дробови
- леукопенија
- лимфом и други малигнитети
- тромбоцитопенија

#### ПОТЕНЦИЈАЛНИ НЕГАТИВНИ СЛУЧУВАЊА

- дополнителна интервенција (перкутана, хируршка интервенција (итно премостување на срцевата артерија со пресадување на ткиво - CABG)
- алергиски реакции или реакции на лекови на антиагрегациони агенси/антикоагулациони агенси/контрастни медиуми/материјалот на стентот
- аритмија
- срцева тампонада
- оштетување на здравата интима
- смрт
- дисекција
- емболизам (воздух)
- излевање на крв/кравење
- хематом
- инфекција
- срцев удар
- миокардна исхемија
- перфорација
- псевдоаневризам
- рестеноза (каде што треба и/или не треба повторна интервенција)
- стентов емболизам
- тромбоза предизвикана од стент (вклучувајќи доцна и многу доцна)
- удар
- тромбоза
- целосно затворање на срцевата артерија
- грчење на садот

#### УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА

Потребни материјали (Забелешка: овие материјали не се вклучени во пакувањето на производот)

МАТЕРИЈАЛ
Соодветен водечки катетер,
шприцови од 10-20 cc,
стерилизиран хепаринизиран солен раствор,
водечка жица 0,014 инчи (0,3556 mm),
навлака на насочувачот,
ротирачки хемостатичен запесток,
контраст растворен со нормален солен раствор во сооднос 1:1,
направа за надување
тринасочен проточен вентил
A. соодветни антикоагулациони и антиагрегациони лекови

#### A. ПОДГОТОВКА

1. Проверете дали се оштетени пакувањето и стерилната бариера.

#### Забелешки:

- Не користете го уредот ако е оштетена стерилноста на внатрешното пакување, ако пакувањето е оштетено или уредот ги нема сите потребни напелници.
  - Пред да ја почнете постапката, подгответе ја направата за надување согласно упатството за употреба.
2. Внимателно извадете го системот за вметнување од заштитната футрола.
  3. Внимавајте дијаметарот и должината на стентот да се соодветни во однос на садот што се лекува.

**Забелешка:** за успешно стентирање, важно е да е погодена големината на стентот. Генерално, големината на стентот треба да се избере да одговара на дијаметарот на референтниот сад, како и да одговара на должината на лезијата. Подобрно е да е малку поголем, отколку малку помал.

4. Нежно извадете го производот од пакувањето и внимателно проверете го да не има некакви деформитети, да не е извиткан или поинаку оштетен. Избегнувајте контакти со надворешни површини пред да го користите во пациентот за да остане производот стерилен.
5. Со врвот надолу, свртете го вертикално системот за вметнување на стентот. Проверете го производот и видете дали стентот е поставен централно меѓу рентгенопрозрачните златни маркери.

#### Забелешки:

- Ако е повреден системот за вметнување, може да се намалат саканите изведбени карактеристики.
  - Не го користете ако забележете некаков дефект.
  - Не го допирајте и не ракувајте со стентот за да не го оштетите или да не го поместите.
6. Подгответе ја направата за надување со растворениот контрастен медиум.
  7. Наполнете го шприцот од 20 cc со солен раствор. Внимателно рутински измијте го со силен млаз луменот на жицата-водилка.
  8. Прикачете ја направата за надување на проточниот вентил, а потоа прикачете го проточниот вентил на влезот за надување. Проверете дали сите компоненти се поврзани правилно. Подгответе ја направата за надување во согласност со упатствата на производителот.
  9. По вметнувањето на стентот во соодветната позиција на целната лезија, отворете го проточниот вентил и применете негативен притисок додека не се извлече воздухот од луменот за надување на системот за вметнување и потоа пуштете го во неутрална позиција.

#### Забелешки:

- Не користете воздух или друг гас за да го надувате балонот.
  - Не применувајте негативен притисок на системот за вметнување на стентот пред да го поставите стентот во целната лезија.
10. Оваа постапка (чекор 9) може да се повтори 2 до 3 пати за целосно да се извлече воздухот од системот за вметнување на стентот.

#### Забелешки:

- Истата постапка може да се направи и со шприц наместо со направа за надување.
  - Не применувајте негативен притисок на системот со направата за надување додека го ставате системот за вметнување во садот. Тоа може да предизвика поместување на стентот.
11. Проверете ја стабилноста на навлаката на насочувачот на катетерот/на водечкиот катетер.

#### B. ПОСТАПКА ЗА ВМЕТУВАЊЕ И РАСПОРЕДУВАЊЕ

1. Подгответе влезна васкуларна точка според стандардната практика на ПТКА.
2. Се препорачува да се прошири лезијата претходно со катетер за ПТКА.
3. Ставете го системот за вметнување на стентот над

## БЪЛГАРСКИ

### СИСТЕМА CORACTO™ ЗА ПОСТАВЯНЕ НА КОРОНАРЕН СТЕНТ, ОСВОБОЖДАВАЩ РАПАМИЦИН

Преди употреба внимателно прочетете всички инструкции. Спазвайте всички предупреждения и предпазни мерки, посочени в настоящите инструкции. Неспазването на посочените предпазни мерки може да доведе до усложнения.

#### ОПИСАНИЕ НА УРЕДА

##### 1. Системата Coracto™ за поставяне на коронарен стент, освобождаващ рапамидин, включва:

Системата CORACTO™ за поставяне на коронарен стент представлява стерилизиран с етиленоксид продукт за еднократна употреба, включващ балонно разтварящ се интракоронарен стент, предварително монтиран в балонна система с бърза смяна (монорелсова) за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика (PTCA). Стентът е изработен от медицинска неръждаема стомана 316LVM. Предлага се стентове с различна дължина, включително 9 мм, 13 мм, 17 мм, 22 мм, 24 мм, 28 мм, 32 мм, които освен това могат да имат различен диаметър, включително 2,5 мм, 2,75 мм, 3,0 мм, 3,5 мм, и 4,0 мм. Максималният диаметър на насочващия проводник, подходящ за използване със системата, е 0,014". Покритието на стента се състои от активната съставка рапамидин и неактивната съставка PLGA, която представлява кополимер на поли(D,L-лактатна-гликолова-киселина в съотношение 50:50). Товарът на лекарството е 1.7 µg рапамидин/мм<sup>2</sup> обща повърхност на стента.

Вътрешен диаметър на стента (мм)	Дължина на стента (мм)	Минимален вътрешен диаметър на насочващия катетер	Номинално налягане (атм)	Номинално налягане на разкъсване (атм)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16

##### 2. Описание на лекарствения компонент

Рапамидинът е макроцикличен лактонов продукт на почвените бактерии *Streptomyces hygroscopicus*. Молекулната му формула е C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>13</sub>, а молекулното му тегло е 914,2 г/мол. Химичното наименование на рапамидина е (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-хексадекахидро-9,27-дихидрокси-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-хидрокси-3-метоксициклохексил]-1-метилетил]-10,21-диметокси-6,8,12,14,20,26-хексаметил-23,27-епокси-3Н-пиридо[2,1-с][1,4]оксазазациклохентриаконтин-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-пентон.

#### КАК СЕ ДОСТАВЯ ПРОДУКТЪТ

Системата Coracto™ за поставяне на коронарен стент, освобождаващ рапамидин, се доставя с по едно Ръководство за употреба във всяка опаковка.

**Стерилизация:** Настоящият уред е стерилизиран с етиленоксид. Външната опаковка от фолио е предназначена само за защита от светлина и влажност (в опаковката е включено малко хартиено пликче с изсушаващ агент (силикагел) за абсорбция на остатъчната влага). Съдържанието на стерилната опаковка, поставено в опаковката от фолио, е стерилно. Изхвърляйте сашето със силикагела заедно с опаковката.

**Еднократна употреба:** Настоящият уред е предназначен само за еднократна употреба. Да не се стерилизира повторно. Да не се използва, ако опаковката е отворена или повредена.

водечката жица (максимален диаметър 0,35 мм или 0,014 инчи) преку хемостатичният залисток. 0,014 инчи(0,3556 мм) преку хемостатичният залисток. Хемостатичният залисток трябва да е целосно отворен при насочуване на производот.

**Забелешка:** Ако наидете на отпор, не притискайте за да не се оштети стентот или да не се помести стентот во однос на балонот. Проверете дали водечкиот катетер е во правилна позиција и дали е фиксиран врвот.

- Туркајте го нанавпред системот за вметнување на стентот под директна флуороскопска визуелизација.
- Наместете го стентот преку лезијата со проксимални и дистални рентгенопрозрачни маркери на балонот како референтна точка.
- За да го проширите стентот, нежно надувајте го балонот до целиниот дијаметар на садот. Следете го означувањето на производот за правилен притисок за надување. Флуороскопската визуелизација за време на проширувањето на стентот треба да се користи за правилно да се процени оптималниот дијаметар на стентот во споредба со садот. За оптимално проширување и одредување на големината треба стентот да е целосно во контакт со сидот на артеријата.

#### Забелешки:

- Стентот не треба да се проширува ако не е оптимално поставен стентот. Не го надминувајте класифицираниот притисок на пукање наведен на налепницата. Прекумерното проширување на стентот и недоволното проширување може да доведат до неколку компликации
- Не го проширувајте стентот над графата за усогласеност на налепницата.
- Ако се почувствува некаков отпор во текот на влезот во лезијата или отстранувањето на системот за вметнување во вградувањето на стентот, целиот систем треба да се отстрани како една целина.
- Стенете го ротирачкиот хемостатичен залисток.

#### С. ПОСТАПКА НА РАСПОРЕДУВАЊЕ И ОТСТРАНУВАЊЕ

- Издиснете го балонот применувајќи негативен притисок на направата за надување. Почекajte целосно да се испразни балонот. Ако нема контраст во самиот балон, тогаш балонот е издишан.
- Целосно отворете го ротирачкиот хемостатичен залисток.
- Многу бавно повлечете го балонот од стентот, применувајќи негативен притисок за нежно да го поместите балонот од стентот.
- Откако балонот целосно ќе се испразни, внимателно повлечете го системот за вметнување од водечкиот катетер под флуороскопија, додека ја држите водечката жица во позиција.
- Стенете го ротирачкиот хемостатичен залисток.

**Забелешка:** Ако наидете на необичен отпор при повлекување, треба како една целина да се извлечат системот за вметнување на стентот и водечкиот катетер. Ова мора да се прави под директна визуелизација со флуороскопија.

- Повторно користете ги ангиографските слики за да пристапите до стентираниот дел. Ако стентот е недоволно проширен, внимателно наместете го оригиналниот систем за вметнување или друг катетер со соодветен дијаметар и повторете ги претходните чекори за да го проширите стентот до саканиот дијаметар.

Методите на повлекување на стентот (користете ја дополнителни жици, јамка и/или медицински клешти) може да предизвикаат дополнителна траума на срцевиот сад и/или на местото на васкуларен пристап. Компликациите можат да бидат, на пример, крвавење, хематом или псевдоаневризам.

#### УСЛОВИ НА ГАРАНЦИЈАТА

„Алвимедика“ гарантира дека разумни мерки на претпазливост се употребени при дизајнирањето и произведувањето на овој инструмент. Поради биолошките варијации кај поединците, ниту еден производ не е 100% ефикасен во секој случај. Затоа, бидејќи „Алвимедика“ нема контрола врз условите под кои се користи производот по продажбата, изборот на пациентите и методите на употреба; „Алвимедика“ се оградва од сите гаранции, искажани или претпоставени, во однос на производот, но не ограничувајќи се на продавливоста и/или соодветноста за одредена цел. „Алвимедика“ не е директно или индиректно одговорна за повредите, оштетите или загубите на кое било лице предизвикани од злоупотреба на производот, а не е одговорна директно или индиректно за каква било повреда, оштета или загуба од негова повторна употреба или повторно стерилизирање.

#### ЗАШТИТА НА ИНТЕЛЕКТУАЛНА СОПСТВЕНОСТ

Сите трговски марки, логотипови, иновации, техники, технологии, сопственички информации и други права на интелектуална сопственост за овој производ, и припааат на „Алвимедика“. „Алвимедика“ ги задржува сите права да бара, тужи и/или бара надомест пред судските власти во случај на повреда поврзана со неовластено користење или со злоупотреба на интелектуалната сопственост или со расклопување на предметот.

**Съхранение:** Да се съхранява на сухо, тъмно и хладно място. Да се пази от светлина. Да не се изважда от картонената кутия, докато уредът не бъде готов за употреба. Да се съхранява при 25°C; разрешените отклонения са в границите на 10-30°C.

#### ПОКАЗАНИЯ

Пациенти, страдащи от симптоматична исхемична болест на сърцето, свързана със стеноични или рестеноични лезии ( $\leq 30$  мм) в коронарните артерии (с диаметър на съответните съдове от 2,5 мм до 4,0 мм) и които могат да се подлагат на процедури за РТСА (перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика).

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Пациенти, на които е противопоказана антитромботичната и/или антикоагулантната терапия.
- Пациенти, за които се смята, че имат лезия, която ще попречи на пълното издуване на ангиопластичния балон, правилното поставяне на стента или на системата за поставяне на стента.
- Пациенти със свръхчувствителност или противопоказания към сироплиму (рапамидин) или структурно свързаните с него съединения: зотаролиму, еверолиму, такролиму, подобни лекарства, или каквито и да било аналогични или производни средства.
- Пациенти с известни алергии към метал или контрастни вещества.

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

- Продуктът трябва да се използва само от опитни лекари с подходящо обучение в областта на перкутанните коронарни интервенции.
- Процедурата трябва да се извършва само в онези болници, в които могат бързо да се извършват спешни операции за ортокоронарно шунтиране в случай на потенциално опасни или животозастрашаващи усложнения.
- Пациентите трябва да се избират и в зависимост от възможните рискове от тромбоза, васкуларни усложнения и/или кърване.
- Преди употребата на продукта, както и преди началото на процедурата, внимателно прочетете всички инструкции за използване.
- Не използвайте продукта, ако целостта на стерилната опаковка е нарушена или ако уредът изглежда повреден или огънат.
- Не използвайте продукта след изтичането на срока на годност.
- Не използвайте, не преработвайте и не стерилизирайте повторно продукта. Това ще окаже негативно влияние върху ефективността на продукта. Продуктът може да не издържи на натоварването при повторна употреба. Почистването или повторната обработка на компонентите на катетъра, подложени на въздействието на биологични материали, могат да доведат до появата на отрицателни ефекти при използване на уреда.
- Пациентите трябва да бъдат подложени на подходяща антикоагулантна и/или антитромботична терапия. Неподходящата медицинска терапия може да доведе до тромбоза на стента.
- При имплантиране на застъпващи се стентове, използвайте стентове от един и същ материал за предотвратяване на риска от корозия на метала.
- Лицата, алергични към неръждаема стомана, могат да имат алергични реакции към настоящия имплант.
- Ако усетите каквото и да било съпротивление по време на достъпа към лезията или при изваждането на системата за поставяне след имплантацията на стента, цялата система трябва да се извади като едно цяло.

- Стентът CORACTO™ достига номиналния си диаметър на разширяване, когато балонът на системата за поставяне се надуе при налягане от 8 бара. Балонът на системата за поставяне не трябва да се надува при налягане, което е толкова високо, че може да доведе до разширяване на стента, което превишава диаметъра на пролуката на съответния кръвоносен съд или при налягане, което превишава предварително зададеното максимално налягане.
- След употреба, настоящият продукт може да бъде потенциална биологична опасност. Експлоатацията и извършването на продуктите следва да е в съответствие с общоприетата медицинска практика и приложимите местни закони и наредби. Alvimedica не отговаря за опасности и/или други проблеми, които могат да произтичат от неправилно боравене и/или извършване на продуктите.

#### ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

- Не изваждайте стента от системата за поставяне. Настоящият стент не може да се изважда и да се поставя върху друг балонен катетър за въвеждане.
- Ако етикетът на продукта е нечетлив по каквото и да било начин, като това може да окаже негативно влияние върху правилната идентификация на продукта, се препоръчва уредът да не се използва.
- Да не се излага на светлина за продължително време.
- Продуктът трябва да се съхранява на хладно, сухо и тъмно място.
- При надуване на балона не трябва да се превишава номиналното налягане на разкъсване (RBP), посочено на етикета на продукта. Това може да доведе до такива сериозни усложнения, като дисекция, перфорация, увреждане на интимата, тромбоза, исхемия на миокарда, допълнителна хирургична намеса, инфаркт на миокарда, аритмия, емболия на стента, тотална оклузия на коронарната артерия и смърт.
- Не разширявайте стента, ако той не е позициониран правилно в кръвоносния съд.
- Непълното разширяване на стента може да доведе до процедурни усложнения, които от своя страна могат да причинят увреждания при пациента.
- Не изваждайте стента от неговата система за поставяне, тъй като това може да го повреди и/или да доведе до емболизацията му. Системата за поставяне на коронарен стент се използва като един уред.
- Никога не придвижвайте напред и никога не издърпвайте уреда при наличие на неизвестно съпротивление, тъй като това може да доведе до увреждане на тъканите или повреда на уреда. Ако усетите необичайно съпротивление по време на достъпа към лезията преди поставянето на стента, системата за поставяне на стента и насочващият катетър трябва да се извадят като едно цяло.
- Преди да извадите балонния катетър от областта на лечение, той трябва да е напълно спаднал. Цялата процедура трябва да се извършва под висококачествено флуороскопско наблюдение. Ако разположението на стента не може да се потвърди, не го разширявайте.
- Ако е необходимо, по време на процедурата пациентът може да бъде подложен на подходяща антикоагулантна и коронарна съдоразширяваща терапия. Антикоагулантната терапия трябва да се провежда в съответствие с актуалните медицински указания и да се продължи след процедурата за период от време, определен от лекаря.
- Поставянето на стента може да наруши проходимостта на страничните съдове.
- При лечение на няколко лезии, първо трябва да се стентира

дисталната лезия, а след това проксималната. Този метод премахва необходимостта от кръстосване на проксималния стент при поставяне на дисталния стент и намалява риска от изместване.

- Не използвайте въздух или каквото и да било газообразна среда за надуване на балона.
- Не използвайте такива контрастни вещества като Етиодол или Липиодол.
- Не подлагайте системата за поставяне на въздействието на органични солвенти (например спирт и др.).
- Препоръчва се да отлепите етикета на продукта преди да извършите опаковката с цел проследяване.
- Кръстосването на новопоставения стент с интраваскуларен ултразвук (IVUS), коронарен насочващ проводник или балонен катетър трябва да се извършва много внимателно, за да не се наруши поставянето, опозицията и/или геометрията на стента.
- След употреба, настоящият продукт може да бъде потенциална биологична опасност. Експлоатацията и извършването на продуктите трябва да се извършват в съответствие с приетата медицинска практика и действащите местни закони и наредби. Alvimedica не носи отговорност за експлоатацията и извършването на продуктите.

#### ЯМР БЕЗОПАСНОСТ

Неклиничните изпитания показаха, че пациентите със стент могат да се подлагат на МР при определени условия. Пациентите могат безопасно да се подлагат на ЯМР при следните условия:

- Статично магнитно поле от 1,5-Тесла (1,5T) или 3,0-Тесла (3,0T).
- Максимално пространствено градиентно поле по-малко или равно на 10T/m.
- Нормален работен режим: максимална специфична скорост на абсорбция (SAR) за цялото тяло от:
  - 2,0 Вт/кг за 15 минути сканиране в нормален работен режим при 1,5T.
  - 2,0 Вт/кг за 15 минути сканиране в нормален работен режим при 3,0T.

#### 3.0 T RF нагряване

Неклиничните изпитания с облъчване на цялото тяло показаха, че максималната диференциална температура на стента се повишава с 1,3°C при максимална специфична скорост на абсорбция (SAR) от 3,4 Вт/кг в продължение на 15-минутно сканиране с МР система 3,0T (Siemens Trio, софтуер SYNGO MR A30 4VA30A, Мюнхен, Германия). Машабрането на SAR и наблюдаваното нагряване показват, че при SAR от 2,0 Вт/кг се очаква локализирано повишаване на температурата по-малко от 1,0 °C.

#### 1.5 T RF нагряване

Неклиничните изпитания с облъчване на цялото тяло показаха, че диференциалната температура на стента се повишава с 1,1 °C при максимална специфична скорост на абсорбция (SAR) от 1,4 Вт/кг в продължение на 15-минутно сканиране с МР система 1,5T (Siemens Espree, софтуер SYNGO MR B17, Мюнхен, Германия). Машабрането на SAR и наблюдаваното нагряване показват, че при SAR от 2,0 Вт/кг се очаква локализирано повишаване на температурата по-малко от 2,0 °C.

**Внимание:** Поведението при RF нагряването не се съизмерва със силата на статичното поле. Уредите, които не показват откриваемо нагряване при една сила на полето, могат да показват високи стойности на локализирано нагряване при друга сила на полето.

## MP-артефакти

Качеството на MP-сканирането може да се влоши, ако изследваната област е същата или се намира сравнително близо до местоположението на уреда, поради което може да е необходимо оптимизиране на параметрите на MP-сканирането. Формата на очакваните артефакти приблизително съответства на контурите на уреда и се простира радиално на разстояние до 0,8 см от импланта. Когато уредът се сканира при използване на стандартната последователност, пропуката на стента не може да се визуализира.

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРСТВОТО

### Механизъм на действие

Рапамидинът може да действа като цитостатичен агент чрез ранно блокиране на пролиферацията на клетките през клетъчния цикъл (фаза G1) и връщане на клетките към състоянието им на покой. Рапамидинът първо се свързва с циклофилина FKBP12, след което този комплекс се свързва и потиска функциите на mTOR (цел на рапамидина в клетките на бозайници), серин-треонин киназата, която играе важна роля за растежа, пролиферацията и оцеляването на клетките. mTOR действа като централен регулатор, който контролира инициацията на транслагацията чрез фактора на еукариотната инициация 4E и пътя на рибозомната киназа p70 S6.

### Метаболизъм

Рапамидинът интензивно се метаболизира от хепатичната система CYP3A4 и също така е субстрат в р-гликопротеиновата помпа на чревната стена. Изчистването на рапамидина зависи от тези два фактора и варира в широки граници при различни пациенти. Повечето от седемте метаболита се образуват чрез О-деметилация или хидроксилация. Метаболитите отговарят за по-малко от 10% от имунопотискащата дейност на рапамидина. Тези метаболити се секретират в жлъчката и изпращанията. Периодът на полуразпад на рапамидина варира от 57 до 62 часа, поради което дозата веднъж дневно е приемлива. Фармакологичните изследвания показваха, че нивата в кръвна плазма над 15 нг/мл се постигат лесно и добре се понасят от пациентите, лекувани с рапамидин. Рапамидинът обаче е силно разтворим в липиди и поради тази причина почти никакво количество от лекарството не попада в кръвта по време на поставянето на стента в областта на лезията, а след имплантацията на стента дифузионният градиент спомага за освобождаването на лекарството в тъканта, като отново ограничаваше количеството на свободно циркулираща рапамидин.

### Лекарствено взаимодействие след перорално приемане на рапамидин

Не са провеждани изследвания за лекарственото взаимодействие със системата CORACTO™ за поставяне на коронарен стент, освобождаващ рапамидин. Рапамидинът интензивно се метаболизира от цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) в чревната стена и черния дроб и се извежда от ентероцитите в тънките черва с помощта на Р-гликопротеина (Р-gp). Поради тази причина, лекарствата, които оказват влияние върху тези протеини, могат да окажат негативно въздействие върху абсорбцията и последващото премахане на абсорбирания рапамидин от организма. Инхибиторите на CYP3A4 и Р-гликопротеина могат да повишат нивата на рапамидин, а стимулаторите на CYP3A4 и Р-гликопротеина могат да доведат до намаляване на нивата на рапамидина. Фармакокинетичното взаимодействие между приемания перорално рапамидин и лекарствата, които се приемат едновременно с него, е описано по-долу. Изследванията на лекарственото взаимодействие са проведени само за посочените по-долу лекарства.

### • Кетоконазол

Приемането на няколко дози кетоконазол оказва значително влияние върху скоростта и степента на абсорбция и експозицията на рапамидина след перорално приемане на рапамидин, което се наблюдава при повишаването на рапамидина

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  и AUC съответно 4,3 пъти, с 38% и 10,9 пъти. Терминалът  $t_{1/2}$  на рапамидина обаче не беше променен. Единичната доза рапамидин не оказва влияние върху стабилните 12-часови концентрации на кетоконазола в кръвната плазма. Препоръчва се пероралният разтвор и пероралните таблетки рапамидин да не се приемат заедно с кетоконазол.

### • Рифампин

Предварителното приемане на няколко дози рифампин от страна на 14 здрави доброволци, по 600 мг дневно, в продължение на 14 дни, последвано от единична доза рапамидин от 20 мг, значително повиши изчистването на пероралната доза рапамидин 5,5 пъти (диапазон = 2,8 до 10), което представлява средно понижаване на AUC и  $C_{max}$  съответно с около 82% и 71%. При пациентите, които трябва да приемат рифампин, трябва да се вземат предвид алтернативни терапевтични агенти с по-нисък потенциал за ензимна индукция.

### • Дилтиазем

Едновременното перорално приемане на 10 мг перорален разтвор рапамидин и 120 мг дилтиазем от страна на 18 здрави доброволци оказва значително въздействие върху биологичната достъпност на рапамидина. Рапамидинът  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  и AUC се повишиха съответно 1,4-, 1,3- и 1,6-кратно. Рапамидинът не оказва влияние върху фармакокинетиката на дилтиазема или неговите метаболити дезацетилдилтиазем и дезметилдилтиазем.

### • Циклоспорин

Фармакокинетичното взаимодействие между единичните дози циклоспорин и рапамидин беше изследвано за две перорални лекарствени форми рапамидин с помощта на 24 здрави доброволци. В сравнение с резултатите, получени при перорално приемане само на рапамидин, пероралното приемане на 10 мг рапамидин 4 часа след единичната доза от 300 мг циклоспорин във вид на меки желатинови капсули повиши средното AUC на рапамидина с 33% до 80%, както и средното  $C_{max}$  на рапамидина с 33% до 58%, в зависимост от лекарствената форма на сиrolimus. Не беше оказано значително въздействие върху периода на полуразпад на рапамидина. Не беше оказано и значително въздействие върху средното AUC и  $C_{max}$  на циклоспорина.

### • Лекарства, които могат да се приемат едновременно без промяна на дозировката

При изследвания на посочените по-долу лекарства не се наблюдаваха клинично значими фармакокинетични лекарствени взаимодействия с едновременното перорално приемане на рапамидин. Рапамидинът и тези лекарства могат да се приемат заедно без промяна на дозировката.

- Ацикловир
- Дигоксин
- Глибурид
- Нифедипин
- Норгестрел/етинил естрадиол
- Преднизолон
- Сулфаметоксазол/триметоприм

### • Взаимодействие с други лекарства

Лекарствата, които могат да повишат концентрациите на рапамидин в кръвта, включват:

- Блокери на калциевите канали: никардипин, верапамил
- Антимикотични агенти: клотримазол, флуконазол, итраконазол
- Макролидни антибиототици: кларитромицин, еритромицин, тропеандомицин
- Гастроинтестинални прокинетици агенти: цизаприд, метоклопрамид
- Други лекарства: бромокриптин, циметидин, даназол, инхибитори на HIV-протеазата (напр. ритонавир, индинавир)

Лекарствата, които могат да понижат нивата на рапамидин, включват:

- Антикоагулсивни лекарства: карбамазепин, енобарбитал, феноитон
- Други лекарства: рифабутин, рифапентин

Тези списъци не са изчерпателни.

Приемането на лекарства или други вещества, които се метаболизират от CYP3A4, едновременно с имплантацията на стентовете CORACTO™ трябва да се извършва много внимателно.

### • Сок от грейпфрут:

Сокът от грейпфрут намалява метаболизирането на рапамидина от CYP3A4.

### • Билкови препарати:

Жълтият кантарион (*Hypericum perforatum*) стимулира CYP3A4 и Р-гликопротеина. Рапамидинът е субстрат както за цитохрома CYP3A4, така и за Р-гликопротеина, затова приемането на жълт кантарион от страна на пациенти със стентове CORACTO™ може да доведе до намаляване на нивата на рапамидин.

### • Ваксинация

Имуносупресивните препарати могат да окажат неблагоприятно влияние върху реакцията към ваксинацията. Поради тази причина, ваксинациите могат да бъдат по-малко ефективни за определен период от време след поставянето на стент CORACTO™. Трябва да се избягва използването на живи ваксини; живите ваксини могат да включват (но не само) ваксини против дребна шарка, паротит, рубеола, БЦЖ, жълта треска, варицела, както и перорална полиомиелитна ваксина и коремно-тифна ваксина TY21a.

### • Лабораторни тестове на лекарствените взаимодействия

Не са провеждани изследвания на взаимодействието с рапамидин при общоприетите клинични лабораторни тестове.

### Мутагенност, канцерогенност и репродуктивна токсичност

Генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност на стентовете CORACTO™ не са изследвани. Изследвани са обаче мутагенността, канцерогенността и репродуктивната токсичност на рапамидина в бактериалните клетки и клетките на бозайници ин vitro, както и при лабораторните животни ин vivo.

Рапамидинът не беше генотоксичен при провеждане на ин vitro тест на Еймс за обратна мутация на бактерии, анализ на хромозомните аберации в овариалните клетки на китайски хамстер, анализ на преките мутации на лимфомните клетки при мишките или ин vivo микроядрен тест на мишки.

Потенциални странични ефекти, свързани с рапамидина (след перорално приемане):

- Функционални нарушения в черния дроб

- Анемия
- Артралгия
- Диария
- Хиперхолестеролемия
- Съръчувствителност, включително анафилактични/анафилактикоидни реакции
- Хипертриглицеридемия
- Хилокалиемия
- Инфекции
- Интерстициална белодробна болест
- Левкопения
- Лимфома и други злокачествени заболявания
- Тромбоцитопения

#### ПОТЕНЦИАЛНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

- Допълнителна интервенция (перкутанна хирургична намеса (извънредно аортокоронарно шунтиране)
- Алергични или лекарствени реакции към антитромботични агенти /антикоагулантни агенти/ контрастни вещества/ материала на стента
- Аритмия
- Сърдечна тампонада
- Увреждане на здрава интима
- Смърт
- Дисекация
- Емболия (въздушна)
- Хеморагия/кървене
- Хематом
- Инфекция
- Инфаркт на миокарда
- Ишемия на миокарда
- Перфорация
- Псевдоаневризъм
- Рестеноза (която налага и/или не налага повторна интервенция)
- Емболия на стента
- Тромбоза на стента (включително късна или много късна)
- Инсулт
- Тромбоза
- Тотална оклузия на коронарната артерия
- Спазми на кръвоносните съдове

#### ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Необходими материали (забележка: тези материали не са включени в комплекцията на продукта)

МАТЕРИАЛИ
Подходящ насочващ катетър
Спринцовки 10-20 cc
Стерилен хепаринизиран физиологичен разтвор
Насочващ проводник 0,014"
Въвеждащ катетър
Въртяща се хемостатична клапа
Контрастно вещество, разрежено 1:1 с физиологичен разтвор
Индефлатор
Триходов спирателен кран
Подходящи антикоагулантни и антитромботични препарати

#### A. ПОДГОТОВКА

1. Проверете опаковката и стерилната бариера на продукта за повреди.

##### Забележки:

- Не използвайте продукта, ако стерилността на вътрешната

опаковка е нарушена, опаковката е повредена или етикетът на уреда е непълнен.

- Преди да започнете процедурата, подгответе индефлатора в съответствие с Инструкциите за употреба.

2. Внимателно извадете системата за поставяне от предпазната ѝ опаковка.

3. Проверете дали диаметърът и дължината на стента са подходящи за съответния кръвоносен съд.

**Забележка:** правилните размери на стента са изключително важни за успешното стентирание. Обикновено размерът на стента трябва да се избира така, че да съответства на диаметъра на съответния кръвоносен съд, както и на дължината на лезията. Малко по-големите размери на стента са за предпочитане пред по-малките.

4. Внимателно извадете продукта от опаковката и го проверете за усуквания, огъвания и всякакъв вид повреди. Не допускайте каквото и да било вид контакт на продукта с чужди повърхности преди да го използвате върху пациента, за да не се наруши неговата стерилност.

5. Обърнете системата за поставяне на стента вертикално, с върха надолу. Проверете продукта и се убедете, че стентът е центриран между рентгенонепроницаемите златни маркери.

##### Забележки:

- Наличието на каквито и да било повреди на системата за поставяне може да доведе до влошаване на нейните характеристики и ефективност.
  - Не използвайте продукта при наличието на каквито и да било дефекти.
  - Не докосвайте стента по каквото и да било начин, за да не го повредите или изместите.
6. Подгответе индефлатора с разреденото контрастно вещество.
  7. Напълнете спринцовката 20 cc с физиологичен разтвор. Внимателно промийте лумена на насочващия проводник по рутинен начин.
  8. Свържете индефлатора със спирателния кран, след което свържете спирателния кран с входа за надуване. Проверете дали компонентите са свързани правилно. Подгответе индефлатора в съответствие с инструкциите на производителя.
  9. След поставянето на стента в подходяща позиция в целевата лезия, отворете спирателния кран на системата за поставяне и използвайте отрицателно налягане, докато проодът за надуване на системата за поставяне не се обезвъздуши, след което завъртете крана в неутрално положение.

##### Забележки:

- Не използвайте въздух или каквато и да било газообразна среда за надуване на балона.
  - Не използвайте отрицателно налягане върху системата за поставяне на стента преди да позиционирате стента в целевата лезия.
10. Тази процедура (стъпка 9) може да се повтори 2-3 пъти за пълно обезвъздушаване на системата за поставяне на стента.

##### Забележки:

- Същата процедура може да се извърши с помощта на спринцовка вместо индефлатор.
- Не използвайте отрицателно налягане върху системата с

индефлатора, при въвеждане на системата за поставяне в кръвоносния съд. Това може да доведе до изместване на стента.

11. Интродосерът/насочващият катетър трябва да е стабилен.

#### B. ПРОЦЕДУРА ЗА ПОСТАВЯНЕ И РАЗГРЪЩАНЕ

1. Подгответе областта за васкуларен достъп в съответствие със стандартните процедури за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

2. Препоръчва се лезията да се дилатира предварително с помощта на катетър за перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

3. Придвигнете системата за поставяне на стента напред по насочващия проводник (макс.диаметър 0,014") през хемостатичния клапан. Хемостатичният клапан трябва да бъде напълно отворен през време на въвеждането на продукта.

**Забележка:** Ако почувствате каквото и да било съпротивление, не прилагайте сила при по-нататъшното поставяне на стента, тъй като това може да доведе до повреда на стента или до неговото изместване от балона. Проверете дали насочващият катетър е в правилно положение и дали върхът му е неподвижен.

4. Премествайте системата за поставяне на стента под пряка флуороскопска визуализация.

5. Позиционирайте стента над лезията, като използвате за ориентир проксималните и дисталните рентгенонепроницаеми маркери върху балона.

6. За да разширите стента, внимателно надуйте балона до диаметъра на целевия кръвоносен съд. Спазвайте указанията на етикета на продукта за използване на правилно налягане при надуване. За правилна преценка на оптималния диаметър на стента в сравнение с диаметъра на кръвоносния съд, по време на разширяването на стента трябва да се използва флуороскопска визуализация. За оптималното разширяване и правилното определяне на размерите, стентът трябва да е в пълен контакт с артериалната стена.

##### Забележки:

- Стентът не трябва да се разширява, ако позиционирането му не е оптимално. Не превишавайте номиналното налягане на разкъсване, посочено на етикета на продукта. Прекаленото или недостатъчното разширяване на стента могат да доведат до редица усложнения.
- Не разширявайте стента извън стойностите, посочени в диаграмата за съответствие на етикета на продукта.
- Ако усетите каквото и да било съпротивление по време на достъпа към лезията или при изваждането на системата за поставяне след имплантацията на стента, цялата система трябва да се извади като едно цяло.
- 7. Затегнете въртящата се хемостатична клапа.

#### C. ПРОЦЕДУРА ЗА РАЗГРЪЩАНЕ И ИЗВАЖДАНЕ

1. За да спаднете балона, използвайте отрицателно налягане на индефлатора. Изчакайте определено време, за да може балонът да спадне напълно. Спадането на балона се определя според липсата на контрастно вещество в него.
2. Отворете докрай въртящата се хемостатична клапа.
3. Много бавно издърпайте балона от стента, като поддържате

## ΕΛΛΗΝΙΚΑ

отрицателното налягане, за да преместите балона от стента.

4. След пълното спадане на балона внимателно издърπαйте системата за поставяне от насочващия катетър под флуороскопско наблюдение, като насочващият проводник трябва да остане на мястото си.

5. Затегнете въртящата се хемостатична клапа.

**Забележка:** Ако усетите необичайно съпротивление при изтеглянето на системата за поставяне на стента, системата и насочващият катетър трябва да се извадят като едно цяло. Това трябва да се направи под пряка флуороскопска визуализация.

6. Повторете ангиографската визуализация, за да проверите областта с поставяне стент. Ако стентът не е достатъчно разширен, внимателно позиционирайте оригиналната система за поставяне или друг катетър с подходящ диаметър и повторете предцидните стъпки, за да разширите стента до необходимия диаметър.

Методите за изваждане на стента (използване на допълнителни жици, примки и/или форцепс) могат да доведат до допълнително травма на коронарния съд и/или областта за васкуларен достъп. Усложненията могат да включват кървене, хематом или псевдоаневризъм.

### ΓΑΡΑΝЦИΟΝНИ УСЛОВΙΑ

Alvimedica гарантира, че при проектирането и производството на този инструмент е положена разумна грижа. Поради биологичните различия между индивидите, никой продукт не е 100% ефективен във всеки един случай. Поради тази причина и тъй като Alvimedica няма контрол върху условията, при които продуктът се използва след закупуване, избора на пациентите и методите на приложение, Alvimedica отхвърля всички гаранции по отношение на продукта, изрични или подразбирани се, включително, но не само, гаранции, свързани с продаваемостта и/или годността за определена цел. Alvimedica не носи пряка или непряка отговорност за кавити и да било травми, щети или загуби по отношение на кавити и да било лица, възникнали в резултат на неправилното използване на продукта. Освен това, Alvimedica не поема никаква отговорност или задължения, преки или косвени, за кавити и да било травми, щети или загуби, които могат да възникнат в резултат на повторното използване или повторната стерилизация на продукта.

### ΖΑΧΙΤΑ НА ИНΤΕΛΕΚΤУΑЛНА СОΒΣΤΕΝΟΣ

Всички търговски марки, логота, изобретения, nou-ju, технологии, конфиденциална информация и други права на интелектуална собственост върху настоящия продукт принадлежат изключително на Alvimedica. Alvimedica си запазва всички права да претендира, съди, и/или търси съдебна защита пред съдебни органи при наличието на нарушения, свързани с неоторизираното или неправилното използване на интелектуалната собственост, или нелегалното копиране на настоящия продукт. Ελληνικό Κείμενο

### ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΣΤΕΝΤ ΕΓΧΥΣΗΣ ΡΑΠΑΜΥΚΙΝΗΣ CORACTO™

Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες πριν από τη χρήση. Τηρήστε όλες τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις που επισημειώνονται σε αυτές οδηγίες. Σε αντίθετη περίπτωση, μπορεί να υπάρξουν επιπλοκές.

#### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΕΥΣΗΣ

##### 1. Σύστημα Τοποθέτησης Στεφανιαίου Στεντ Έγχυσης Ραπαμυκίνης Coracto™

Το σύστημα στεφανιαίου στεντ CORACTO™ είναι ένα αποστειρωμένο ΕΙΟ, προλόν μήκους χρήσης που αποτελείται από ένα ενδοστεφανιαίο στεντ εκτάκιου μταλονίου προτοποθέτημένο στο σύστημα τοποθέτησης ταχείας ανταλλαγής (MonoRail) με μταλόνη ΡΤСА. Το στεντ κατασκευάζεται από ανοξείδωτο χάλυβα ιατρικού βαθμού 316LVM. Τα στεντ διατίθενται σε πολλαπλές μήκη συμπεριλαμβανομένων 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm και μπορεί να επεκταθεί σε διάφορες διαμέτρους συμπεριλαμβανομένων 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm και 4,0 mm. Η μέγιστη διάμετρος του συμμάτινου οδηγού κατάλληλου για χρήση με το σύστημα είναι 0,014". Η επικάλυψη του στεντ αποτελείται από τη δραστική ουσία ραπαμυκίνη και τη δραστική ουσία PLGA, ένα συμπολυμερές του πολυ(D,L-γαλακτικό-γλυκολικού οξέως) σε αναλογία 50:50. Το φορτίο φαρμάκου είναι 1,7 mg ραπαμυκίνη/mg<sup>2</sup> της συνολικής επιφάνειας του στεντ.

Εσωτερική διάμετρος στεντ (mm)	Μήκος του στεντ (mm)	Ελάχιστη εσωτερική διάμετρος συμβατότητας του οδηγού καθετήρα	Ονομαστική πίεση (atm)	Ονομαστική πίεση ρήξης (RBP) (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Περιγραφή του φαρμάκου

Η ραπαμυκίνη είναι ένα μακροκυκλικό προϊόν λακτόνης του βακτηρίου του εδάφους *Streptomyces hygroscopicus*. Ο μοριακός τύπος της είναι C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> και το μοριακό της βάρος είναι 914,2g/mol. Η χημική ονομασία της ραπαμυκίνης είναι (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-δεκαεταϊδρο-9,27-διόδρο-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-υδροξυ-3-μεθοξυ-κυκλοεξυ]-1-μεθυλοαιθυλ]-10,21-διμεθοξυ-6,8,12,14,20,26-εξαμεθυλο-23,27-εποξυ-3H-πυριδο[2,1-c][1,4]οξαζακυκλοεπτακοντίνη-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-πεντόνη.

##### ΤΡΟΠΟΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το Σύστημα τοποθέτησης στεφανιαίου στεντ έγχυσης ραπαμυκίνης Coracto™ παρέχεται με Οδηγίες χρήσης (IFU) σε κάθε κουτί συσκευασίας.

**Αποστειρωμένο:** Η συσκευή αυτή αποστειρώνεται με οξείδιο του αιθυλενίου. Η εξωτερική θήκη αλουμινίου προορίζεται μόνον για την παροχή προστασίας από το φως και την υγρασία (περιλαμβάνεται μία μικρή χάρτινη συσκευασία που περιέχει ξηραντικό μέσο (γέλη σιλικόνης) για την απορρόφηση της υπολειπόμενης υγρασίας). Τα περιεχόμενα της στείρας συσκευασίας είναι είναι τοποθετημένα στο εσωτερικό της θήκης από αλουμινόχαρτο που είναι στείρα. Απορρίψτε τον φάκελο της γέλης σιλικόνης μαζί με τη συσκευασία.

**Μιας χρήσεως:** Η συσκευή αυτή προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Μην επαναποστειρώνετε. Μην χρησιμοποιείτε τη συσκευή εάν η συσκευασία έχει ανοιχτεί ή έχει υποστεί ζημιά.

**Φύλαξη:** Φυλάσσετε σε ξηρό, σκοτεινό, δροσερό μέρος. Προστατέψτε από το φως. Μην τη αφαιρείτε από τη συσκευασία έως ότου είναι έτοιμη για χρήση. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία 25°C, οι επιπτώσεις

αποκλίσεις είναι 10-30°C.

#### ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Για ασθενείς με συμπτωματική ισχαιμική καρδιοπάθεια που σχετίζεται με τις βλάβες στένωσης ή επαναστένωσης (≤30 mm) στις στεφανιαίες αρτηρίες (με διάμετρο αναφοράς δόχλιο 2,5 mm έως 4,0 mm) και οι οποίοι είναι επιλέξιμοι για επεμβάσεις ΡΤСА (Διαδερμική διαλυτική στεφανιαία αγγειοπλαστική).

#### ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η αντιαιμοπεταλιακή ή και η αντιπηκτική αγωγή.
- Ασθενείς που έχει κριθεί ότι έχουν βλάβη ή οποία αποτρέπει το πλήρες φούσκωμα ενός μταλονίου αγγειοπλαστικής ή την σωστή τοποθέτηση του στεντ ή του συστήματος τοποθέτησης.
- Ασθενείς με υπερευαισθησία ή για τους οποίους αντενδείκνυται το σρόλιμους (ραπαμυκίνη) ή δομικά σχετικές ενώσεις με zotarolimus, everolimus, tacrolimus, ή παρόμοια φάρμακα ή κάποιο ανάλογο ή παράγωγο.
- Ασθενείς με γνώστη αλλεργία στα μέταλλα ή στα σκιαγραφικά μέσα.

#### ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον από έμπειρους γιατρούς που έχουν λάβει κατάλληλη εκπαίδευση στις τεχνικές διαδερμικών στεφανιαίων παρεμβάσεων.
- Η διαδικασία θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνον σε νοσοκομεία όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα επείγουσα εγχείριση παρακαμπτηρίου μοςχεύματος στεφανιαίας αρτηρίας στην περίπτωση πιθανών τραυματισμών ή επιπλοκών απειλητικών για τη ζωή.
- Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή κατά την επιλογή ασθενών σε περίπτωση κινδύνου θρόμβωσης, αγγειακών επιπλοκών ή/και αιμορραγικών συμβάντων.
- Πριν τη χρήση του προϊόντος, διαβάστε με προσοχή όλες τις οδηγίες χρήσης πριν από την επέμβαση.
- Μην χρησιμοποιείτε το προϊόν όπου η ακεραιότητα της στείρας συσκευασίας είναι υποβαθμισμένη ή εάν η συσκευή φαίνεται ότι είναι καταστραμμένη ή τσακισμένη.
- Να μην χρησιμοποιηθεί το προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης.
- Μην επαναχρησιμοποιείτε, χρησιμοποιείτε ξανά ή επαναποστειρώνετε το προϊόν. Αυτό θα επηρεάσει την απόδοση του προϊόντος. Το προϊόν μπορεί να μην είναι σε θέση να αντέξει την καπνόνηση της επαναχρησιμοποίησης. Ο καθαρισμός ή η εκ νέου επεξεργασία των στοιχείων του καθετήρα που έχουν εκτεθεί σε βιολογικά υλικά μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χρησιμοποιηθεί.
- Στους ασθενείς θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη αντιπηκτική ή/και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σε περίπτωση ακατάλληλης ιατρικής αγωγής, μπορεί να επέλθει θρόμβωση του στεντ.
- Κατά την εμφύτευση επικαλυπτόμενων στεντ, χρησιμοποιήστε τα στεντ του ίδιου υλικού όπως ώστε να αποτραπεί η πιθανότητα διάβρωσης του μετάλλου.
- Ατομα με αλλεργία στον ανοξείδωτο χάλυβα μπορεί να έχουν αλλεργική αντίδραση στο εμφύτευμα αυτό.
- Εάν αισθανθείτε αντίσταση οποιαδήποτε στιγμή, είτε κατά τη διαδικασία προεπέλασης της βλάβης είτε κατά την αφαίρεση του συστήματος τοποθέτησης μετά από την εμφύτευση του στεντ, θα πρέπει να αφαιρέσετε ολόκληρο το σύστημα ως μία ενιαία μονάδα.
- Το στεντ CORACTO™ φτάνει στην ονομαστική διάμετρο του φουσκωμένου όσον το μταλόνη του συστήματος τοποθέτησης είναι φουσκωμένο σε πίεση 8 bars. Το μταλόνη του συστήματος τοποθέτησης δεν θα πρέπει να φουσκώνει σε τόσο υψηλές πιέσεις όσο χρειάζεται για να φουσκώσει το στεντ κατά περισσότερο από την ακουσίμενη διάμετρο του αούλου του αγγείου ή σε πιέσεις που

υπερβαίνουν την προκαθορισμένη μέγιστη πίεση.

- Μετά τη χρήση αυτό το προϊόν ενδέχεται να αποτελεί πιθανό βιολογικό κίνδυνο. Ο χειρισμός και η απόρριψη των προϊόντων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την αποδεκτή ιατρική πρακτική και τους ισχύοντες κατά τόπους νόμους και κανονισμούς. Η Alvimedica δεν ευθύνεται για κινδύνους ή/και άλλα προβλήματα τα οποία μπορεί να προκύψουν από λανθασμένο χειρισμό ή/και απόρριψη των προϊόντων.

#### ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

- Μην αφαιρείτε το στεντ από το σύστημα τοποθέτησης. Αυτό το στεντ δεν μπορεί να αφαιρεθεί και να τοποθετηθεί για να εκπτυχθεί σε κάποιο άλλο καθετήρα μεταλονιού.
- Σε περίπτωση τυχόν βλάβης στην αναγνωσιμότητα της ετικέτας που επηρεάζει την σωστή ταυτοποίηση του προϊόντος, συνιστάται η χρήση της συσκευής.
- Μην εκθέτετε στο φως για υπερβολικά χρονικά διαστήματα.
- Διατηρείτε το προϊόν σε ένα ψυχρό, στεγνό και σκοτεινό μέρος.
- Μην ξεπερνάτε την Ονομαστική Πίεση ρήξης (RBP) όπως υποδεικνύεται στην ετικέτα του προϊόντος όταν φυσοκλώνετε το μεταλόνι. Αυτό ενδοχόμενως να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές όπως ανατομή, διάτρηση, βλάβη στον χιτώννα, θρόμβωση, ισχαιμία του μυοκαρδίου, επιπλέον χειρουργική επέμβαση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία, εμβολή του στεντ, πλήρη απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και θάνατο.
- Μην εκπτώξετε το στεντ εάν δεν έχει τοποθετηθεί σωστά στο αγγείο.
- Ατελής επέκταση του στεντ μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές στη διαδικασία οδηγώντας σε τραυματισμό του ασθενούς.
- Μην αφαιρείτε το στεντ από το σύστημα τοποθέτησής του, καθώς τυχόν αφαίρεση ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη και/ή να οδηγήσει σε εμβολή του στεντ. Το σύστημα τοποθέτησης του στεφανιαίου στεντ χρησιμοποιείται ως μοναδική μονάδα.
- Μην προωθείτε ποτέ ούτε να αποσύρετε τη συσκευή σε άγνωστη αντίσταση, καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει τραυματισμό του ιστού ή ζημία στη συσκευή. Εάν νιώσετε ασυνήθιστη αντίσταση ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της πρόσβασης στη βλάβη πριν την εφαρμογή του στεντ, το σύστημα του στεντ και ο οδηγός καθετήρας θα πρέπει να αφαιρεθεί ως μονή μονάδα.
- Βεβαιωθείτε ότι το μεταλόνι είναι εντελώς ξεφουσκωμένο πριν αποσύρετε τον καθετήρα του μεταλονιού από την περιοχή θεραπείας. Η όλη διαδικασία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με απεικόνιση ακτινοσκόπησης υψηλής ποιότητας. Εάν δεν μπορεί να επαληθευτεί η θέση του στεντ, μην επεκτείνεται το στεντ.
- Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας πρέπει να δίδεται στον ασθενή κατάλληλη αντιπηκτική αγωγή και αγωγή στεφανιαίας αγγειοδιαστολής, κατά περίπτωση. Η αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να δίδεται σύμφωνα με τις τρέχουσες ιατρικές οδηγίες και να συνεχίζεται για μία χρονική περίοδο που πρέπει να προσδιοριστεί από τον γιατρό μετά τη διαδικασία.
- Η τοποθέτηση του στεντ ενδέχεται να μειώσει τη βατότητα των πλευρικών κλάδων.
- Κατά τη θεραπεία πολλαπλών βλαβών, θα πρέπει να τοποθετηθεί αρχικά το στεντ στην απομακρυσμένη βλάβη, ακολουθούμενη από την τοποθέτηση του στεντ της εγγύτερης βλάβης. Αυτή η τεχνική ανακουφίζει την ανάγκη διέλευσης μέσω του κεντρικού στεντ κατά την τοποθέτηση του περιφερικού στεντ και μειώνει τις αλλαγές για την απόσταση.
- Μη χρησιμοποιείτε αέρα ή κάποιο αέριο μέσο για τη διαστολή του μεταλονιού.
- Μην χρησιμοποιείτε τα σκιαγραφικά υλικά Ethiodol ή Lipiodol.
- Μην εκθέτετε το σύστημα τοποθέτησης σε οργανικούς διαλύτες (π.χ. αλκοόλη κ.λπ.).
- Συνιστάται να αφαιρέσετε την ετικέτα αποκόλλησης για σκοπούς ανιχνευσιμότητας πριν την απόρριψη της συσκευασίας.

- Πρέπει να προσέχετε πολύ όταν διασταυρώνετε ένα στεντ αμέσως μετά την έκπτυσή του με ένα ενδοαγγειακό επηρεχογράφημα (IVUS), οδηγό σύρματος, ή ένα καθετήρα μεταλονιού ώστε να αποφύγετε την παρεμπόδιση της έκπτυσής του στεντ, τη συμπαράθεσή του ή την παραμόρφωση της γεωμετρίας του.
- Μετά τη χρήση αυτό το προϊόν ενδέχεται να αποτελεί πιθανό βιολογικό κίνδυνο. Πρέπει να γίνεται χειρισμός και απόρριψη των προϊόντων σύμφωνα με την αποδεκτή ιατρική πρακτική και τους ισχύοντες κατά τόπους νόμους και κανονισμούς. Ο χειρισμός και η απόρριψη των προϊόντων δεν αποτελεί ευθύνη της Alvimedica.

#### ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΜR1

Η μη-κλινική δοκιμή έχει καταδείξει ότι το Στεντ είναι Υπό Όρους MR. Οι ασθενείς μπορούν να σαρωθούν με ασφάλεια, υπό τις εξής συνθήκες:

- Στατικό μαγνητικό πεδίο 1,5-Tesla (1,5T) ή 3,0-Tesla (3,0T).
- Μέγιστη χωρική κλίση πεδίου μικρότερη από ή ίση με 10T/m.
- Κανονικός τρόπος λειτουργίας: Μείνιστος συντελεστής ειδικής απορρόφησης (SAR) ολικού σώματος:
  - 2,0 W/kg για 15 λεπτά σάρωσης σε κανονικό τρόπο λειτουργίας στα 1,5T.
  - 2,0 W/kg για 15 λεπτά σάρωσης σε κανονικό τρόπο λειτουργίας στα 3,0T.

#### Θέρμανση RF 3,0 T

Σε μία μη κλινική εξέταση με διέγερση πηνίου σώματος, το Στεντ παρήγαγε άνοδο της μέγιστης διαφορικής θερμοκρασίας 1,3°C όταν εκτίθεται σε μέγιστο συντελεστή ειδικής απορρόφησης (SAR) 3,4 W/kg για 15 λεπτά σάρωσης σε ένα σύστημα MR 3,0T (Siemens Trio, λογισμικό SYNGO MR A30 4VA30A, Μόναχο, Γερμανία). Η κλιμάκωση του SAR και η παρατηρημένη θέρμανση υποδεικνύει ότι το SAR 2,0 W/kg θα αναμένεται να αποδώσει μία τοπική αύξηση θερμοκρασίας λιγότερη από 1,0 °C.

#### Θέρμανση RF 1,5 T

Σε μία μη κλινική εξέταση με διέγερση πηνίου σώματος, το Στεντ παρήγαγε άνοδο της διαφορικής θερμοκρασίας 1,1°C όταν εκτίθεται σε μέγιστο συντελεστή ειδικής απορρόφησης (SAR) 1,4 W/kg για 15 λεπτά σάρωσης σε ένα σύστημα MR 1,5T (Siemens Espree, λογισμικό SYNGO MR B17, Μόναχο, Γερμανία). Η κλιμάκωση του SAR και η παρατηρημένη θέρμανση υποδεικνύει ότι το SAR 2,0 W/kg θα αναμένεται να αποδώσει μία τοπική αύξηση θερμοκρασίας λιγότερη από 2,0 °C.

**Προσοχή:** Η συμπεριφορά θέρμανσης με RF δεν κλιμακώνεται με ισχύ στατικού πεδίου. Οι συσκευές οι οποίες δεν επιδεικνύουν ανιχνεύσιμη θερμότητα σε μία ισχύ πεδίου μπορεί να επιδεικνύουν υψηλές τιμές τοπικής θέρμανσης σε μία άλλη ισχύ πεδίου.

#### Ψευδοεικόνα MR

Η ποιότητα της απεικόνισης μαγνητικού τομογράφου μπορεί να μειωθεί, αν η περιοχή ενδιαφέροντος είναι η ίδια ή σχετικά κοντά με τη θέση της συσκευής και μπορεί να χρειαστεί να βελτιστοποιηθούν οι παράμετροι απεικόνισης MR. Το σχήμα των αναμενόμενων ψευδοεικόνων ακολουθεί το περίγραμμα της συσκευής κατά προσέγγιση και επεκτείνεται σταδιακά έως τα 0,8 από το εμπόρευμα. Όταν γίνεται απεικόνιση της συσκευής με τις ακολουθίες που προδιαγράφονται στο πρότυπο, δεν είναι δυνατή η αποκτιποίηση του αυλού του στεντ.

#### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

##### Μηχανισμός δράσης

Η ραπαμικίνη μπορεί να δρα ως καρτοροζικός παράγοντας, αποκλείοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό πρόωρα στον κυτταρικό κύκλο (φάση G1) και επιστρέφοντας τα κύτταρα στην κατάσταση ηρεμίας Η ραπαμικίνη δεσμεύει πρώτα μία κυκλοφιλίνη FKBP12 και

αυτό το σύμπλεγμα δεσμεύει και αναστέλλει τη λειτουργία του mTOR (στόχος της ραπαμικίνης στα θηλαστικά), μία κινάση σερίνης/θρεονίνης που κατέχουν ρόλους όπως η κυτταρική ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό και επιβίωση. Το mTOR δρα ως κεντρικός ελεγκτής που ρυθμίζει την εκκίνηση της μεταφοράς μέσω του ευκαρυωτικού συντελεστή 4E εκκίνησης και της ριβοσωμικής οδού κινάσης p70 S6.

#### Μεταβολισμός

Η ραπαμικίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ηπατικό σύστημα CYP3A4 και επίσης είναι ένα υπόστρωμα στην αντλία γλυκοπρωτεΐνης p του εντερικού τοιχώματος. Η κάθαρση της ραπαμικίνης επηρεάζεται και από τις δύο αυτές οδούς και προβάλλει ευρεία διακύμανση μεταξύ των ασθενών. Η πλειονότητα των επιτά μεταβολιτών διαμορφώνεται μέσω Ο-απομεθυλίωσης ή υδροξυλίωσης. Οι μεταβολίτες ανισοτιχούν σε λιγότερο από το 10% της ανσοκατασταλτικής δραστηριότητας της ραπαμικίνης. Αυτοί οι μεταβολίτες εκκρίνονται στη χολή και τα κόπρανα. Η ημισια ζωή της ραπαμικίνης κυμαίνεται από 57-62 ώρες, καθιστώντας εφικτή τη χορήγηση δόσης μία φορά την ημέρα. Οι φαρμακολογικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι τα επίπεδα πλάσματος άνω των 15 ng/ml μπορούν να επιτευχθούν εύκολα και είναι καλώς ανεκτά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ραπαμικίνη. Οστόσο, εφόσον η ραπαμικίνη έχει μεγάλη διαλυτότητα στα λίπη, σχεδόν καθόλου φάρμακο δεν απελευθερώνεται στο αίμα κατά την τοποθέτηση στεντ στο σημείο της βλάβης και μετά την τοποθέτηση του στεντ, ο συντελεστής διάχυσης εννοεί την έκλυση στον ιστό, περιορίζοντας και πάλι τις ποσότητες κυκλοφορούσας ελεύθερης ραπαμικίνης.

#### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου μετά τη δια στόματος χορήγηση της ραπαμικίνης

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με το σύστημα τοποθέτησης στεφανιαίου στεντ έγχυσης ραπαμικίνης CORACTO™. Η ραπαμικίνη μεταβολίζεται εκτενώς από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) στο εντερικό τοίχωμα και το ήπαρ και υποβάλλεται σε απομάκρυνση από εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου μέσω της γλυκοπρωτεΐνης P (P-gp). Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη εξέλιξη της συστημική απορροφημένης ραπαμικίνης μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που επηρεάζουν αυτές τις πρωτεΐνες. Οι αναστολές του CYP3A4 και P-gp μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της ραπαμικίνης ενώ οι επαγωγείς CYP3A4 και P-gp μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα ραπαμικίνης. Η φαρμακοκINETΙΚΗ αλληλεπίδραση ανάμεσα σε δια στόματος χορηγούμενη ραπαμικίνη και συγχρηγούμενα φάρμακα συζητάται παρακάτω. Οι μελέτες αλληλεπίδρασης του φαρμάκου δεν έχουν διενεργηθεί με φάρμακα εκτός από αυτά που περιγράφονται παρακάτω.

#### • Κετοконаζόλη

Η χορήγηση κετοконаζόλης πολλαπλών δόσεων επηρέασε σημαντικά τον ρυθμό και τον βαθμό απορρόφησης και την έκθεση της Ραπαμικίνης μετά τη χορήγηση μίας δια στόματος χορηγούμενης φόρμουλας ραπαμικίνης, όπως αντανάκλαται στις αυξήσεις στη ραπαμικίνη  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  και AUC 4,3 φορές, 38%, και 10,9 φορές, αντίστοιχα. Οστόσο, δεν άλλαξε ο ακροδέκτης t1/2 της ραπαμικίνης. Η ραπαμικίνη μονής δόσης δεν επηρέασε συγκεντρώσεις κετοконаζόλης πλάσματος 12 ωρών σταθερής κατάστασης. Συνιστάται να δια στόματος διάλυμα ραπαμικίνης και δια στόματος δισκία ραπαμικίνης να μην χορηγούνται με κετοконаζόλη.

#### • Ριφαμπίνη

Προθεραπεία 14 υγιών εθελοντών με πολλαπλές δόσεις ριφαμπίνης, 600 mg ημερησίως για 14 ημέρες και ακολουθεί μία μονή δόση 20 mg ραπαμικίνης, με εξαιρετικά αυξημένη κάθαρση ραπαμικίνης στην δια στόματος δόση κατά 5,5 φορές (έυρος = 2,8 έως 10), αναπροσάρτα μέση αύξηση στην AUC και  $C_{max}$  περίπου 82% και 71%, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται η ριφαμπίνη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών θεραπευτικών παραγόντων με χαμηλότερο δυναμικό επαγωγής ενζύμων.

#### • Διπλαζέμη

Η ταυτόχρονη δια στόματος χορήγηση 10 mg ενός δια στόματος διαλύματος ραπαμκίνης και 120 mg διπλαζέμης σε 18 υγιείς εθελοντές επηρέασε σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ραπαμκίνης. Η  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  ραπαμκίνης και AUC αυξήθηκαν 1,4, 1,3 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Η ραπαμκίνη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική είτε της διπλαζέμης είτε των μεταβολιτών της, δεσκακετυλ-διπλαζέμη και δεσμεθυλ-διπλαζέμη.

#### • Κυκλοσπορίνη

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μόνης δόσης ανάμεσα στην κυκλοσπορίνη και την ραπαμκίνη ερευνήθηκαν για δύο δια στόματος σκευάσματα ραπαμκίνης σε μελέτες που χρησιμοποίησαν 24 υγιείς εθελοντές. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που προέκυψαν όταν η δια στόματος ραπαμκίνη χορηγήθηκε μόνη της, η δια στόματος χορήγηση 10 mg ραπαμκίνης 4 ώρες μετά από μία μονή δόση 300 mg μαλακών καψακίων ζελατινής κυκλοσπορίνης αύξησε τη μέση AUC ραπαμκίνης κατά 33% έως 80% και αύξησε τη μέση  $C_{max}$  ραπαμκίνης κατά 33% έως 58%, ανάλογα με το σκεύασμα σπρόλιμους. Η ημίσεια ζωής της ραπαμκίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Η μέση AUC και η μέση  $C_{max}$  κυκλοσπορίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά.

#### • Φάρμακα τα οποία μπορεί να συγχρησιμοποιούνται χωρίς προσαρμογή δόσης

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φάρμακο σε μελέτες των φαρμάκων που αναγράφονται παρακάτω σε συνδυασμό με τη δια στόματος χορηγούμενη ραπαμκίνη. Η ραπαμκίνη και αυτά τα φάρμακα μπορεί να συγχρησιμοποιούνται χωρίς προσαρμογή δόσης.

- Ακυκλοβίρη
- Διοξίνη
- Γλιβουριδία
- Νιφεδιπίνη
- Νορρετρέλη/αιθινολισιοτραδιόλη
- Πρεδνιζολόνη
- Σουλφαμεθοξάζολη/τριμεθοπρίμη

#### • Άλλες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Τα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ραπαμκίνης στο αίμα περιλαμβάνουν:

- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου: νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη
- Αντιμυκητιασικοί παράγοντες: κλοτριμαζόλη, φουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη
- Αντιβιοτικά μακρολίδης: κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη
- Γαστρεντερικοί προκινητικοί παράγοντες: σισαπρίδη, μεκλοπραμίδη
- Άλλα φάρμακα: βρωμοκρυπτίνη, σιμετιδίνη, δαναζόλη, αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ., ριτοναβίρη, ινδιναβίρη)

Τα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα ραπαμκίνης περιλαμβάνουν:

- Σπασμολυτικά: καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη
- Αντιβιοτικά: ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη

Αυτές οι λίστες δεν είναι εξαντηλτικές.

Θα πρέπει να δίδεται φροντίδα όταν φάρμακα ή άλλες ουσίες που μεταβολίζονται με το CYP3A4 χορηγούνται ταυτόχρονα με την εμφύτευση των Στεντ CORACTO™.

#### • Χυμός γκρέιπφρουτ:

Ο χυμός γκρέιπφρουτ μειώνει τον μεταβολισμό της ραπαμκίνης με τη μεσολάβση CYP3A4.

#### • Φυτικά σκευάσματα:

Το Υπερικόν το διάτρητο (St.John's wort - Hypericum perforatum) επιφέρει CYP3A4 και P-γλυκοπρωτεΐνη. Καθώς η ραπαμκίνη είναι υπόστρωμα και για το κυτόχρωμα CYP3A4 και P-γλυκοπρωτεΐνη, υπάρχει το ενδεχόμενο τη χρήση του St. John's Wort σε ασθενείς που λαμβάνουν CORACTO™ Στεντ μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα ραπαμκίνης.

#### • Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό. Συνεπώς οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί για κάποιο καιρό αφού ληφθεί ένα CORACTO™ Στεντ. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι ζώντες εξασθενημένοι μικροοργανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν ενδεικτικά οργανισμούς για ιλαρά, παρωπίδα, ερυθρά, από του στόματος πολιομυελίτιδα, BCG, κίτρινο τυρετό, ανεμοβλογιά και τυφοειδή TY21a.

#### • Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-εργαστηριακών εξετάσεων

Δεν υπήρχαν μελέτες για τις αλληλεπιδράσεις ραπαμκίνης σε συχνά χρησιμοποιούμενες κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις.

#### Μεταλλαξιγένεση, καρκινογένεση και αναπαραγωγική ικανότητα

Η γονιδοτοξικότητα, η καρκινογένεση και η αναπαραγωγική ικανότητα των CORACTO™ στεντ δεν έχουν αξιολογηθεί. Ωστόσο, η γονιδοτοξικότητα, η καρκινογένεση και η αναπαραγωγική ικανότητα της ραπαμκίνης έχουν ερευνηθεί σε βακτηριακά και θηλαστικών κυττάρων σε in vitro και στο εργαστήριο σε ζώα in vivo.

Η ραπαμκίνη δεν ήταν γονιδοτοξική στην in vitro ανάλυση αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξη, την δοκιμή χρωμοσωμικής ανωμαλίας Κυττάρου ωοθηκών ποπτικού, τη δοκιμή πρόσθιας μετάλλαξης κυττάρου λεμφώματος ποπτικού ή την in vivo δοκιμή μικροπυρήνων σε ποπτικούς.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη ραπαμκίνη (μετά από τη δια στόματος χορήγησης):

- Παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- Αναμία
- Αρθραλγίες
- Διάρροια
- Υπερχοληστερολαιμία
- Υπερπαισιωσσία, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων αναφυλαξιας/αναφυλακτοειδούς τύπου
- Υπερτριγλυκεριδαμία
- Υπογλυκαιμία
- Λοιμώξεις
- Δομική πνευμονική ασθένεια
- Λευκοπενία
- Λέμφωμα και άλλες κακοήθειες
- Θρομβοκυταροπενία

#### ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Επιπλέον παρέμβαση (Διαδερμική, Χειρουργική επέμβαση) (Επιλογήσας CABG)
- Αλληλεπιδράσεις ή φαρμακευτικές αντιδράσεις σε αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες /αντιπηκτικούς παράγοντες/ σκιαγραφικό μέσο/ υλικό στεντ
- Αρρυθμία

- Καρδιακός επιπωματισμός
- Βλάβη σε υγιή χιτώνια
- Θάνατος
- Ανατομή
- Εμβολισμός (αέρα)
- Αιμορραγία
- Αιμάτωμα
- Μόλυνση
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Ισχαιμία του μυοκαρδίου
- Διάτρηση
- Ψευδοανεύρυσμα
- Επανάσπενση (που απαιτεί ή/και δεν απαιτεί εκ νέου επέμβαση)
- Εμβολισμός στεντ
- Θρόμβωση στεντ (συμπεριλαμβανομένης της καθυστερημένης και της πολύ καθυστερημένης)
- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Θρόμβωση
- Πλήρης απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας
- Σπασμός αγγείου

#### ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Υλικά που απαιτούνται (Σημείωση: Αυτά τα υλικά δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του προϊόντος)

ΥΛΙΚΟ
Κατάλληλος οδηγός καθήγηρα
Σύριγγες 10-20 cc
Αποστειρωμένο ηπαρισμένο αλατούχο διάλυμα
Συρμάτινος οδηγός 0,014»
Οπκάρι εισαγωγεία
Περιστρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα
Σκιαγραφικό μέσο αραιωμένο σε αναλογία 1:1 με φυσιολογικό ορό
Συσκευη διάγκωσης
Τρίοδη στρόφιγγα
Κατάλληλη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή

#### A. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

1. Επιθεωρήστε τη συσκευασία του προϊόντος για ζημιά στη συσκευασία και τον στείρο φραγμό.

Σημειώσεις:

- Μην χρησιμοποιείτε τη συσκευή σε περίπτωση που η εσωτερική στεριότητα της συσκευασίας υποστεί βλάβη, η συσκευασία υποστεί βλάβη ή η επισήμανση της ετικέτας είναι ατελής.
- Πριν ξεκινήσετε τη διαδικασία, προετοιμάστε τη συσκευή διάγκωσης σύμφωνα με τις Οδηγίες χρήσης.

2. Αφαιρέστε προσεκτικά το σύστημα τοποθέτησης από την προστατευτική σωληνώσή του.
3. Βεβαιωθείτε ότι η διάμετρος και το μήκος του στεντ είναι κατάλληλα σύμφωνα με το προς θεραπεία αγγείο.

Σημείωση: Το σωστό μέγεθος του στεντ είναι σημαντικό για την επιτυχή τοποθέτηση στεντ. Γενικά, το μέγεθος του στεντ θα πρέπει να επιλεγεί ώστε να αντιστοιχεί στη διάμετρο του αγγείου αναφοράς και να ανταποκρίνεται στο μήκος της βλάβης. Σε σχέση με το μικρότερο μέγεθος, το μεγαλύτερο μέγεθος είναι ελαφρώς προτιμότερο.

4. Αφαιρέστε απαλά το προϊόν από τη συσκευασία και επιθεωρήστε προσεκτικά για λυγίσματα, τσακίσματα και οποιονδήποτε τύπο ζημιάς. Αποφύγετε την επαφή με ξένες επιφάνειες πριν το χρησιμοποιήσετε στον ασθενή για να

διατηρηθεί η στεριότητα του προϊόντος.

- Με το άκρο προς τα κάτω, προσανατολίστε το σύστημα τοποθέτησης στεντ κάθετα. Εξετάστε το προϊόν και επαληθεύστε ότι το στεντ είναι κεντραρισμένο ανάμεσα στους χρυσούς ακτινοσκοπικούς δείκτες.

#### Σημειώσεις:

- Κάποια βλάβη στο σύστημα τοποθέτησης μπορεί να αυξήσει τα επιθυμητά χαρακτηριστικά απόδοσης.
- Να μην χρησιμοποιηθεί αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ελαττώματα.
- Μην αγγίζετε ούτε να χειρίζεστε το στεντ για να αποτραπεί βλάβη στο στεντ ή μετατόπιση του στεντ.
- Προετοιμάστε τη συσκευή διόγκωσης με το αραιωμένο σκιαγραφικό μέσο.
- Γεμίστε τη σύριγγα 20 cc με φυσιολογικό ορό. Ξεπλύνετε προσεκτικά τον αυλό για τον οδηγό σύρμα με συνήθη τρόπο.
- Προσαρτήστε τη συσκευή διόγκωσης σε μία στρόφιγγα και κατόπιν προσαρτήστε τη στρόφιγγα στη θύρα διόγκωσης. Βεβαιωθείτε ότι τα στοιχεία συνδέονται σωστά. Προετοιμάστε τη συσκευή διόγκωσης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Μετά την τοποθέτηση του στεντ στην κατάλληλη θέση στη βλάβη στόχου, ανοίξτε τη στρόφιγγα στο σύστημα τοποθέτησης και τραβήξτε αρνητικά μέχρι να αφαιρεθεί ο αέρας από τον αυλό διόγκωσης του συστήματος τοποθέτησης και κατόπιν απελευθερώστε το στη νεκρή θέση.

#### Σημειώσεις:

- Μη χρησιμοποιείτε αέρα ή κάποιο αέριο μέσο για τη διαστολή του μπαλονιού.
  - Μην τραβήξετε την αρνητική πίεση στο σύστημα τοποθέτησης στεντ πριν τοποθετήσετε το στεντ στη βλάβη στόχο.
- Αυτή η διαδικασία (βήμα 9) μπορεί να επαναληφθεί 2 με 3 φορές για να αφαιρεθεί εντελώς ο αέρας από το σύστημα τοποθέτησης στεντ.

#### Σημειώσεις:

- Η ίδια διαδικασία μπορεί να γίνει με σύριγγα αντί για τη συσκευή διόγκωσης
  - Μην εφαρμόζετε αρνητική πίεση στο σύστημα με τη συσκευή διόγκωσης ενώ εισάγετε το σύστημα τοποθέτησης στο αγγείο. Έτσι μπορεί να προκληθεί μετατόπιση του στεντ.
- Εξασφαλίστε τη σταθερότητα του εισαγωγέα θηκαριού καθεήρα/καθεήρα οδηγού.

## B. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΤΥΞΗΣ

- Προετοιμάστε το σημείο αγγειακής πρόσβασης σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική PTCA.
- Συνίσταται ιδιαίτερος να προδιασταλεί η βλάβη με καθεήρα PTCA.
- Προχωρήστε το σύστημα τοποθέτησης στεντ πάνω στο συμπίνο οδηγό (μέγ. διάμ. 0,014») μέσω της αιμοστατικής βαλβίδας. Η αιμοστατική βαλβίδα θα πρέπει να είναι εντελώς ανοιχτή ενώ εισάγεται το προϊόν.

**Σημείωση:** Εάν συναντήσετε αντίσταση, μην εξαναγκάσετε τη διέλευση, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο στεντ ή μετατόπιση του στεντ από το μπαλόνι. Βεβαιωθείτε ότι ο καθεήρας οδηγός βρίσκεται στη σωστή θέση και ότι το άκρο του είναι στατικό.

- Προχωρήστε το σύστημα τοποθέτησης στεντ υπό άμεση ακτινοσκοπική οπτικοποίηση.
- Τοποθετήστε το στεντ κατά μήκος της βλάβης χρησιμοποιώντας

τους γωνίς και απομακρυσμένους ακτινοσκοπικούς δείκτες στο μπαλόνι ενώ το σημείο αναφοράς.

- Για να εκπτύξετε το στεντ απλά διογκώστε το μπαλόνι στη διάμετρο-στόχο του αγγείου. Ακολουθήστε την επισήμανση του προϊόντος για την κατάλληλη πίεση διόγκωσης. Η ακτινοσκοπική οπτικοποίηση κατά την επέκταση του στεντ θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να κριθεί η βέλτιστη διάμετρος στεντ σε σύγκριση με το αγγείο. Για τη βέλτιστη επέκταση και το κατάλληλο μέγεθος απαιτείται το στεντ να είναι εντελώς σε επαφή με το αρτηριακό τοίχωμα.

#### Σημειώσεις:

- Η έκπτυξη του στεντ δεν θα πρέπει να γίνει εάν η θέση του στεντ δεν είναι η βέλτιστη. Μην υπερβαίνετε την Ονομαστική Πίεση ρήξης που υποδεικνύεται στην ετικέτα. Η υπερβολικά μεγάλη έκπτυξη και η υπερβολικά μικρή έκπτυξη του στεντ μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλές επιπλοκές.
- Μην εκπτύξετε το στεντ πέρα από το διάγραμμα συμμόρφωσης που διατίθεται στην ετικέτα.
- Εάν αισθανθείτε αντίσταση οποιαδήποτε στιγμή, είτε κατά τη διαδικασία προσπέλασης της βλάβης είτε κατά την αφαίρεση του συστήματος τοποθέτησης μετά από την εμφύτευση του στεντ, θα πρέπει να αφαιρέσετε ολόκληρο το σύστημα ως μία ενιαία μονάδα.
- Σφίξτε την περιστρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα.

## C. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΚΠΤΥΞΗΣ ΚΑΙ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

- Ξεφουσκώστε το μπαλόνι τραβώντας αρνητικά στη συσκευή διόγκωσης. Δώστε τον κατάλληλο χρόνο για ξεφούσκωμα πλήρους μπαλονιού. Το ξεφούσκωμα του μπαλονιού θα πρέπει να επιβεβαιώνεται απουσία ακτινοσκοπικού μέσου στο εσωτερικό του μπαλονιού.
- Ανοίξτε πλήρως την περιστρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα.
- Αποσύρτε πολύ αργά το μπαλόνι από το στεντ διατηρώντας αρνητική πίεση για να μετατοπιστεί απαλά το μπαλόνι από το στεντ.
- Αφού ξεφουσκωθεί εντελώς το μπαλόνι, αποσύρτε προσεκτικά το σύστημα τοποθέτησης από τον καθεήρα οδηγό υπό ακτινοσκόπηση ενώ διατηρείται τοποθετημένος ο συμπίνο οδηγός.
- Σφίξτε την περιστρεφόμενη αιμοστατική βαλβίδα.

**Σημείωση:** Εάν συναντήσετε ασυνήθιστη αντίσταση κατά την απόσυρση του συστήματος τοποθέτησης, τότε ο οδηγός καθεήρας πρέπει να αφαιρεθούν ως ενιαίο σύστημα. Αυτή η ενέργεια πρέπει να γίνει υπό άμεσο οπτικό έλεγχο με ακτινοσκόπηση.

- Επαναλάβετε την αγγειογραφική απεικόνιση για να αξιολογήσετε την περιοχή στην οποία έχει τοποθετηθεί το στεντ. Εάν το στεντ είναι υπο-φουσκωμένο, τοποθετήστε εντελώς το αρχικό σύστημα τοποθέτησης ή έναν άλλο καθεήρα με κατάλληλη διάμετρο και επαναλάβετε τα προηγούμενα βήματα ώστε να εκπτύξετε το στεντ στην απαιτούμενη διάμετρο.

Οι μέθοδοι ανάκτησης του στεντ (χρήση πρόσθετων συμφύσεων, βρόχων και/ή λαβίδων) μπορεί να οδηγήσουν σε πρόσθετο τραύμα στα στεφανιαία αγγεία και/ή στην περιοχή πρόσβασης των αγγείων. Κάποιες από τις επιπλοκές μπορεί να είναι η αιμορραγία, το αιμάτωμα ή το ψευδοανεύρυσμα.

#### ΟΡΟΙ ΕΓΓΥΗΣΗΣ

Η Alvimedica εγγυάται ότι έχει ασκηθεί εύλογη φροντίδα στη σχεδίαση και κατασκευή του παρόντος οργάνου. Λόγω των βιολογικών διαφοροποιήσεων ανάμεσα στα άτομα, κανένα προϊόν

δεν είναι 100% αποτελεσματικό σε κάθε περίπτωση. Συνεπώς και εφόσον η Alvimedica δεν έχει έλεγχο σε συνθήκες υπό τις οποίες χρησιμοποιείται το προϊόν μετά την πώληση, την επιλογή των ασθενών και τις μεθόδους εφαρμογής. Η Alvimedica αποποιείται κάθε εγγύηση όσον αφορά το προϊόν, ρητή ή σιωπηρή, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, των εγγυήσεων εμπροθεσιμότητας ή/και καταλληλότητας για ένα συγκεκριμένο σκοπό. Η Alvimedica δεν είναι άμεσα ή έμμεσα υπεύθυνη για τραυματισμό ή βλάβη ή απώλεια κάποιοιου ατόμου που προκύπτει από τη λανθασμένη χρήση του προϊόντος, ούτε η Alvimedica ευθύνεται ή είναι υπεύθυνη, άμεσα ή έμμεσα για τραυματισμό, βλάβη ή απώλεια που μπορεί να προκύψει από την εκ νέου χρήση ή την εκ νέου στέρηση.

#### ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

Όλα τα εμπορικά σήματα, τα λογότυπα, οι εφευρέσεις, η τεχνολογία, η τεχνολογία, οι ιδιότητες πληροφοριες και άλλα δικαιώματα πνευματικής ιδιοκτησίας αυτού του προϊόντος ανήκουν αποκλειστικά στην Alvimedica. Η Alvimedica επιφυλάσσει παντός δικαιώματος να απαιτήσει, μηνύσει, ή/και αναζητήσει αποζημίωση ενώπιον των δικαστικών αρχών σε περίπτωση παράβασης σχετικά με μη εξουσιοδοτημένη χρήση ή λανθασμένη χρήση πνευματικής ιδιοκτησίας ή αντίστροφη μηχανική σε σχέση με το προϊόν.

## SLOVENČINA

### ZAVÁDZACÍ SYSTÉM KORONÁRNEHO STENTU ELUTUJÚCEHO RAPAMYCÍN CORACTO™

Pred použitím si pozorne prečítajte všetky inštrukcie. Dodržiavajte všetky upozornenia a preventívne opatrenia uvedené v tomto návode. Ak tak neurobite, mohlo by dôjsť ku komplikáciám.

#### POPIS ZARIADENIA

##### 1. Zavádzací systém koronárneho stentu elutujúceho rapamycín Coracto™ obsahuje:

Zavádzací systém koronárneho stentu CORACTO™ je výrobok na jedno použitie sterilizovaný etylénoxidom (EtO), pozostávajúci z intrakoronárneho stentu s rozťahujúcim balónikom vopred nasadeným na zavádzacom systéme s rýchlou výmenou (MonoRail) balónikov pri PTCA. Stent je vyrobený z nerezovej ocele 316LVM lekárskej kvality. Stenty sú k dispozícii v rôznych dĺžkach, vrátane 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm a 32 mm a môžu byť rozšírené na rôzne priemy, vrátane 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm a 4,0 mm. Maximálny priemer vodiaceho drôtu vhodného na použitie so systémom je 0,035 cm (0,014 palca). Povrchová vrstva stentu je tvorená aktívnou zložkou rapamycínom a neaktívnou zložkou PLGA, kopolymérom poly(D, L-kyseliny mliečnej-glykolovej v pomere 50:50. Dávka liečiva je 1,7 µg rapamycínu na mm<sup>2</sup> celkovej plochy stentu.

Vnútorný priemer stentu (mm)	Dĺžka stentu (mm)	Identifikátor minimálnej kompatibility vodiaceho katétra	Nominálny tlak (atm)	Menovitý deštručný tlak (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm/0,056 palca)	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm/0,056 palca)	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm/0,056 palca)	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm/0,056 palca)	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm/0,056 palca)	8	16

##### 2. Popis zložiek lieku

Rapamycín je makrocyclický laktón, produkt pôdnej baktérie streptomyces hygrosopicus. Molekulový vzorec rapamycínu je C<sub>51</sub>H<sub>78</sub>NO<sub>13</sub> a molekulová hmotnosť je 914,2 g/mol. Chemický názov rapamycínu je (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9, 27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-metoxycyklohexyl]-1-metyletyl]-10, 21-dimetoxy-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexametyl-23, 27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1, 4]oxazacyklohexantriacín-1,5,11,28,29 (4H, 6H, 31H)-pentón.

##### AKO SA PRODUKT DODÁVA

Zavádzací systém koronárneho stentu elutujúceho rapamycín Coracto™ sa dodáva s jedným návodom na použitie v každom balení.

**Sterilizácia:** Toto zariadenie je sterilizované etylénoxidom (EtO). Vonkajší fóliový obal je určený iba na zabezpečenie ochrany pred svetlom a vlhkosťou (súčasťou je malý papierový balíček obsahujúci sušiacu činnosť (silikagél) pre absorpciu reziduálnej vlhkosti). Obsah sterilného obalu umiestneného vo vnútri fóliového obalu je sterilný. Vrecko so silikagélom zlikvidujte spoločne s obalom.

**Na jedno použitie:** Toto zariadenie je určené len na jednorazové použitie. Nesterilizujte opakovane. Zariadenie nepoužívajte, ak je obal otvorený alebo poškodený.

**Skladovanie:** Skladujte na suchom, tmavom a chladnom mieste. Chráňte pred svetlom. Zariadenie nevyberajte z balenia, kým nie ste pripravený na jeho použitie. Uchovávajte pri teplote do 25 °C; povolené výkyvy sú medzi 10–30 °C.

#### INDIKÁCIE

Pacienti, ktorí majú symptomatickú ischemickú chorobu srdca spojenú so stenózou alebo restenóznymi léziami (≤ 30 mm) v koronárnych artériách (s referenčným priemerom ciev od 2,5 mm až 4,0 mm), a u ktorých je indikovaný postup PTCA (perkutánna transluminálna koronárna angioplastika).

#### KONTRAINDIKÁCIE

- Pacienti, u ktorých je kontraindikovaná antiagregačná a/alebo antikoagulačná liečba.
- Pacienti s predpokladanou léziou, ktorá bráni úplnému naplneniu angioplastického balónika, správneho umiestneniu stentu alebo zavádzacieho systému.
- Pacienti s kontraindikáciou alebo precitlivosťou na účinnú látku sirolimus (rapamycín) alebo štruktúralne podobné zlúčeniny zotarolimus, everolimus, tacrolimus, podobné liečivá, alebo akékoľvek analogové alebo odvodené liečivá.
- Pacienti s alergiou na kovy alebo kontrastné látky.

#### UPOZORNENIA

- Výrobok by mal používať iba lekár adekvátne vyškolený na perkutánne koronárne intervenčné techniky.
- Výkon by mal prebiehať iba v nemocniciach, kde je v prípade potenciálne nebezpečných alebo život ohrožujúcich komplikácií možné uskutočniť núdzový koronárny bypass.
- Z dôvodu rizika výskytu trombózy, cievnych komplikácií a/alebo krvácania je potrebný starostlivý výber pacientov.
- Pozorne si prečítajte všetky pokyny na použitie ešte pred výkonom.
- Výrobok nepoužívajte, ak je celistvosť sterilného obalu porušená alebo ak sa nástroj zdá byť poškodený alebo zalomený.
- Výrobok nepoužívajte po uplynutí dátumu spotreby (use-by date).
- Výrobok opakovane nepoužívajte, nespracúvajte ani nesterilizujte. Malo by to vplyv na výkonnosť výrobku. Výrobok nemusí byť schopný odolať napätiam pri opakovanom používaní. Čistenie alebo opakované spracovanie komponentov katétra vystavených biologických materiálom môže mať nepriaznivé účinky na výrobok pri jeho použití.
- U pacientov je potrebné použiť vhodnú antikoagulačnú a/alebo antiagregačnú liečbu. V prípade nesprávnej liečby, môže dôjsť k trombóze stentu.
- Pri implantácii prekrývajúcich sa stentov použite stenty z rovnakého materiálu, aby ste zabránili možnosti korózie kovov.
- Osoby alergické na nerezové oceľ môžu mať pri použití tohto implantátu alergickú reakciu.
- Ak pri manipulácii smerom k lézii alebo pri odstraňovaní zavádzacieho systému po implantácii stentu cítite odpor, je potrebné systém odstrániť ako jeden celok.
- Stent CORACTO™ dosiahne nominálny dilatčný priemer, keď je balónik zavádzacieho systému naplnený na tlak 8 barov. Balónik zavádzacieho systému by sa nemal naplniť viac ako na tlak potrebný na dilatáciu stentu na priemer lúmenu konkrétnej cievy, alebo na tlak presahujúci vopred stanovený maximálny tlak.
- Po použití môže tento produkt predstavovať biologické nebezpečenstvo. Manipulácia a likvidácia výrobkov musí byť vykonaná v súlade s prijatou lekárskou praxou, platnými miestnymi zákonmi a predpismi. Spoločnosť Alvimedica nezodpovedá za nebezpečenstvo a/alebo iné problémy, ktoré môžu vzniknúť v dôsledku nesprávnej manipulácie a/alebo likvidácie výrobkov.

#### PREVENTÍVNE OPATRENIA

- Stent nevyberajte zo zavádzacieho systému. Stent sa nedá odstrániť a umiestniť na iný zavádzací balónikový katéter.
- V prípade akéhokoľvek problému s čitateľnosťou štítku, ktorý má vplyv na riadnu identifikáciu výrobku, sa zariadenie neodporúča

používať.

- Nevystavujte svetlu nadmerné množstvo času.
- Výrobok uchovávajte na chladnom, suchom a tmavom mieste.
- Pri naplňaní balónika neprekračujte menovitý deštručný tlak (RBP) uvedený na obale výrobku. Mohlo by to viesť k vážnym komplikáciám, ako diskézia, perforácia, poškodenie intimy, trombóza, ischemia myokardu, ďalší chirurgický zákrok, infarkt myokardu, arytmia, embolizácia stentu, úplná oklúzia koronárnej tepny a smrť.
- Ak stent nie je správne umiestnený v cieve, neexpondujte ho.
- Neúplná expanzia stentu môže viesť ku operacným komplikáciám vedúcim k poraneniu pacienta.
- Stent nevyberajte zo systému na zavedenie. Mohlo by dôjsť k poškodeniu stentu a/alebo jeho embolizácii. Zavádzací systém koronárneho stentu sa používa ako jeden celok.
- Nikdy zariadenie neposúvajte vpred alebo vzad proti neznámemu odporu, pretože by mohlo dôjsť k poškodeniu tkanív alebo zariadenia. Ak pri manipulácii smerom k lézii pred zavedením stentu cítite nezvyklý odpor, je potrebné stent stentu a vodiaci katéter vyťahovať ako jeden celok.
- Uistite sa, že balónik je úplne prázdny predtým ako balónikový katéter vyťahujete. Celý výkon by sa mal uskutočniť pod vysoko kvalitným skiaskopickým zobrazovaním. Ak sa miesto stentu nedá skiaskopicky overiť, nerozširujte ho.
- Počas postupu je potrebné pacientovi podľa potreby podávať príslušnú antikoagulačnú alebo vazodilatačnú liečbu. Antikoagulačná liečba by sa mala podávať podľa aktuálnych lekárskech pokynov a mala by pokračovať po operácii podľa nariadení lekára.
- Umiestnenie stentu môže zhoršiť priechodnosť vedľajšej vetvy cievy.
- Pri liečbe niekoľkých lézií musí byť stent aplikovaný najprv na distálnu léziu a až potom na proximálnu léziu. Stentovanie v tomto poradí zabraňuje potrebe križiť proximálny stent pri umiestňovaní distálneho stentu a znižuje riziko dislokácie stentu.
- Na napustenie balónika nepoužívajte vzduch ani iné plynné médium.
- Nepoužívajte kontrastné látky Ethiodol alebo Lipiodol.
- Zavádzací systém nevystavujte organickým rozpúšťadlám (napr. alkohol).
- Na účel možnosti sledovania výrobku sa odporúča odstrániť z balenia pred jeho vyhodnotením odľupovací štítok.
- Pri prekrížení novo rozvinutého stentu s intravaskulárnym ultrazvukovým (IVUS) katétrom, manipulácia vodiacim drôtom alebo balónikovým katétrom, postupujte veľmi opatrne, aby nedošlo k narušeniu pozície, opozície a/alebo geometrie stentu.
- Po použití môže tento produkt predstavovať biologické nebezpečenstvo. Manipulácia a likvidácia výrobkov musí byť vykonaná v súlade s prijatou lekárskou praxou, platnými miestnymi zákonmi a predpismi. Spoločnosť Alvimedica nezodpovedá za manipuláciu a likvidáciu výrobkov.

#### BEZPEČNOSŤ PRI ZOBRAZOVANÍ MAGNETICKOU REZONANCIOU

Neklinické testovanie preukázalo, že stent je podmienčne bezpečný v prostredí MR. Pacienti môžu byť bezpečne skenovaní za týchto podmienok:

- statické magnetické pole 1,5 Tesla (1,5 T) alebo 3,0 Tesla (3,0 T).
- maximálne priestorové gradientové pole nižšie alebo rovné 10 T/m.
- normálny prevádzkový režim: maximálny špecifický absorpčný koeficient (SAR) pre celé telo:
- 2,0 W/kg na 15 minút zobrazovania pri bežnom prevádzkovom režime 1,5 T.
- 2,0 W/kg na 15 minút zobrazovania pri bežnom prevádzkovom

režime 3.0 T.

#### RF zahrievanie pri 3,0 T

Pri vystavení maximálnemu špecifickému absorpčnému koeficientu (SAR) 3,4 W/kg počas 15 minút skenovania v systéme MR 3.0 T (Siemens Trio, softvér Syngo MR A30 4VA30A, Mníchov, Nemecko) spôsobil stent pri neklinickom testovaní s excitáciou tela cievky zvýšenie teploty o 1,3 °C. Škálovaním SAR a sledovaného zahrievania sa usudzuje, že SAR 2,0 W/kg by vyprodukoval lokálny nárast teploty nižší alebo rovný 1,0 °C.

#### RF zahrievanie pri 1,5 T

Pri vystavení maximálnemu špecifickému absorpčnému koeficientu (SAR) 1,4 W/kg počas 15 minút skenovania v systéme MR 1,5 T (Siemens Espree, softvér SYNGO MR B17, Mníchov, Nemecko) spôsobil stent pri neklinickom testovaní s excitáciou tela cievky zvýšenie teploty o 1,1 °C. Škálovaním SAR a sledovaného zahrievania sa usudzuje, že SAR 2,0 W/kg by vyprodukoval lokálny nárast teploty nižší alebo rovný 2,0 °C.

**Varovanie:** Intenzita statického poľa neškáluje vlastnosti RF zahrievania. Zariadenia, ktoré pri určitej intenzite poľa nevykazujú zistiteľné zahrievanie môžu pri inej intenzite poľa vykazovať vysoké hodnoty lokalizovaného zahrievania.

#### MR artefakty

Kvalita obrazu MR môže byť pozmenená, ak sa sníma oblasť so zariadením alebo relatívne blízko zariadenia. V takom prípade je potrebné optimalizovať parametre zobrazovania MR. Tvar očakávaných artefaktov je približne rovnaký ako obrys zariadenia a rozširuje sa radiálne až o 0,8 cm od implantátu. Ak je zariadenie snímané sekvenciami popísanými v štandarde, lúmen stentu nie je možné zobraziť.

#### INFORMÁCIE O LIEČIVE

##### Mechanizmus účinku

Rapamycín pôsobí ako cytotostatikum, ktoré blokuje proliferáciu buniek v skorých fázach bunkového cyklu (fáza G1) a vracia bunky do pokojového stavu. Rapamycín sa najprv viaže na cyklofilín FKBP12, a tento komplex sa viaže a inhibuje funkciu mTOR (cieľ rapamycínu u cicavcov), serín-treonín-kinázy, ktorá plní úlohy súvisiace s bunkovým rastom, proliferáciou a prežitím. mTOR pôsobí ako centrálny spínač, regulujúci iniciáciu transkripcie prostredníctvom eukaryotického iniciačného faktora 4E, a metabolické dráhy ribozomálnej kinázy p70 S6.

##### Metabolizmus

Rapamycín sa metabolizuje pečevným systémom CYP3A4 a takisto plní úlohu substrátu v p-glykoproteínovej pumpe črevnej steny. Metabolizmus rapamycínu je ovplyvnený oboma týmito dráhami a vyznačuje sa silnou variabilitou medzi jednotlivými pacientmi. Väčšina zo siedmich metabolitov je vytvorená O-demetyláciou alebo hydroxyláciou. Metabolity tvoria menej ako 10 % imunosupresívnej aktivity rapamycínu. Tieto metabolity sú vylučované žľou a stolicou. Počas rozpadu rapamycínu sa pohybuje v rozmedzí 57–62 hodín, čo umožňuje dávkovanie raz denne. Farmakologické štúdie ukázali, že hladiny v plazme vyššie ako 15 ng/ml sú u pacientov liečených rapamycínom ľahko dosiahnuteľné a dobre znášané. Nakoľko je ale rapamycín veľmi dobre rozpustný v tukoch, počas zavedenia stentu na miesto lézie sa takmer žiadne liečivo neuvoľňuje do krvného obehu, a po implantácii stentu smeruje elúcia vďaka difúznemu gradientu do tkaniva, čo tiež obmedzuje množstvo cirkulujúceho voľného rapamycínu.

#### Liekové interakcie po perorálnom podaní rapamycínu

Štúdie liekových interakcií zavádzacieho systému koronárneho stentu elutujúceho rapamycín CORACTO™ neboli vykonané. Rapamycín sa metabolizuje v črevnej stene a pečení cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4) a pomocou P-glykoproteínu (P-gp) prechádza efluxom z enterocytov tenkého čreva. Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia systémovo absorbovaného rapamycínu ovplyvnená liekmi, ktoré vplyvajú na tieto proteíny. Inhibitory CYP3A4 a P-gp môžu hladinu rapamycínu zvyšovať, zatiaľ čo indukory CYP3A4 a P-gp môžu hladinu rapamycínu znižovať. Farmakokinetické interakcie medzi perorálne podaným rapamycínom a súčasne podávanými liekmi sú popísané nižšie. Štúdie liekových interakcií boli vykonané iba z liečivami popísanými nižšie.

##### • Ketokonazol

Podanie opakovaných dávok ketokonazolu významne ovplyvnilo rýchlosť a rozsah absorpcie a expozíciu rapamycínu po podaní perorálneho rapamycínu, čo sa odrazilo v 4,3-násobnom náraste  $C_{max}$  rapamycínu sa zvýšilo 4,3-násobne,  $t_{max}$  narástlo o 38 % a AUC (oblasť pod krivkou) rapamycínu sa zvýšilo 10,9-násobne. Záverečný polčas rozpadu rapamycínu sa ale nezmenil. Nárazová dávka rapamycínu nemala vplyv na kľudové koncentrácie ketokonazolu v plazme po 12-tich hodinách. Neodporúča sa podávať ketokonazol spolu s perorálnym roztokom alebo tabletami rapamycínu.

##### • Rifampín

Liečba 14 zdravých dobrovoľníkov viacerými dávkami rifampínu, po 600 mg denne po dobu 14 dní, nasledovaná jednorazovou dávkou 20 mg rapamycínu výrazne zvýšila metabolizmus perorálneho rapamycínu na 5,5 násobok (rozsah = 2,8 až 10), čo predstavuje zníženie AUC o približne 82 % a  $C_{max}$  o približne 71 %. U pacientov, u ktorých je indikovaný rifampín, je potrebné zvážiť alternatívne liečiva s nižším indukčným enzýmovým potenciálom.

##### • Diltiazem

Súčasné perorálne podávanie 10 mg roztoku rapamycínu a 120 mg diltiazemu u 18 zdravých dobrovoľníkov významne ovplyvnilo biovariabilitu rapamycínu.  $C_{max}$  rapamycínu sa zvýšilo 1,4-násobne,  $t_{max}$  1,3-násobne a AUC (oblasť pod krivkou) rapamycínu sa zvýšilo 1,6-násobne. Rapamycín nemal vplyv na farmakokinetiku diltiazemu alebo jeho metabolitov desacytyldiltiazemu a desmetyldiltiazemu.

##### • Cyklosporín

V štúdií s 24 zdravými dobrovoľníkmi boli skúmané farmakokinetické interakcie nárazových dávok cyklosporínu a rapamycínu u dvoch perorálnych formulácií rapamycínu. V porovnaní s výsledkami pri perorálnom podaní samotného rapamycínu, orálne podanie 10 mg rapamycínu 4 hodiny po podaní 300 mg mäkkej želatínovej kapsule cyklosporínu viedlo k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC rapamycínu o 33 až 80 % a priemernej hodnoty  $C_{max}$  o 33 až 58 %, v závislosti od formulácie sirolimu. K výraznému ovplyvneniu polčasu rozpadu rapamycínu ale nedošlo. Priemerné hodnoty AUC a  $C_{max}$  cyklosporínu sa výrazne nezmenili.

• **Lieky, ktoré môžu byť súbežne podávané bez úpravy dávky**  
U liekov uvedených nižšie neboli pozorované klinicky významné farmakokinetické interakcie v spojení s perorálne podávaným rapamycínom. Rapamycín a tieto lieky môžu byť podávané súbežne, bez úpravy dávky.

- Acyclovir
- Digoxin
- Glyburid
- Nifedipin
- Norgestrel/etinylestradiol
- Prednisonol

- Sulfametoxazol/trimetoprim

##### • Interakcie iných liekov

Lieky, ktoré môžu zvýšiť koncentrácie rapamycínu v krvi:

- blokátory kalciových kanálov: nikardipín, verapamil
- antimykotiká: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- makrolidové antibiotiká: klaritromycín, erytromycín, troleandomycín
- gastrointestinálne prokinetiká: cisaprid, metoclopramid
- iné lieky: bromokryptín, cimetidín, danazol, inhibitory HIV- proteázy (e.g., ritonavir, indinavir)

Lieky, ktoré môžu znížiť hladiny rapamycínu:

- antikonvulzíva: karbamazepín, fenobarbital, fenytoín
- antibiotiká: rifabutin, rifapentín

Tieto zoznamy nie sú úplné.

Venujte pozornosť liečivám alebo iným látkam, ktoré sú metabolizované enzýmom CYP3A4 a sú podávané súbežne s implantáciou stentov CORACTO™.

##### • Grapefruitová šťava:

Grapefruitová šťava znižuje metabolizmus rapamycínu sprostredkovaný enzýmom CYP3A4.

##### • Rastlinné prípravky:

Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) indukuje enzým CYP3A4 a P-glykoproteín. Pretože rapamycín predstavuje substrát pre cytochróm CYP3A4 aj P-glykoproteín, je možné, že používanie ľubovníka u pacientov používajúcich stenty CORACTO™ môže mať za následok zníženie hladiny rapamycínu.

##### • Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť účinok očkovania. Očkovanie preto môže byť po nejakej dobe po použití stentu CORACTO™ menej účinné. Predchádzajte používaniu živých vakcín; živé vakcíny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na tie proti ospkám, mumpsu, rubeole, orálnej detskej obrne, BCG, žltej horúčke, ovčím kiahňam a týfus TY21a.

##### • Interakcie liečiv v laboratórnych testoch

Neboli vykonané žiadne štúdie týkajúce sa interakcií rapamycínu v bežne používaných klinických laboratórnych testoch.

##### • Mutagenita, karcinogenita a reprodukčná toxikológia

Genotoxicita, karcinogenita a reprodukčná toxikológia stentov CORACTO™ nebola hodnotená. Genotoxicita, karcinogenita a reprodukčná toxicita rapamycínu boli ale skúmané in vitro u baktérií a buniek cicavcov a in vivo u laboratórnych zvierat.

Rapamycín nebol genotoxický pri in vitro testoch bakteriálnej reverznej mutácie, chromozómovej aberácie na vaječkových bunkách čínskeho škrečka, mutácie buniek lymfómu u myši alebo pri in vivo mikronukleovom teste na myšiach.

Možné nežiaduce účinky spojené s rapamycínom (po orálnom podaní):

- abnormálne hodnoty pečevných testov
- anémia
- bolesti kĺbov
- hnačka
- hypercholesterolémia
- precitlivosť, vrátane anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie
- hypertiglyceridémia

- hypokaliémia
- infekcie
- intersticiálna pľúcna choroba
- leukopénia
- lymfóm a iné nádorové ochorenia
- trombocytopénia

#### MOŽNÉ NEŽIADUCE PRÍHODY

- Dodatočné intervencie (perkutánna, chirurgická intervencia (núdzový koronárny bypass))
- Alergické alebo liekové reakcie na antiagregačné/antikoagulačné prostriedky/kontrastné látky/materiál stentu
- arytmia
- tamponáda srdca
- poškodenie zdravej intimy
- smrť
- disekcia
- embólia (vzduchová)
- krvácanie vnútorné/vonkajšie
- hematóm
- infekcia
- infarkt myokardu
- ischémia myokardu
- perforácia
- pseudoaneurizma
- restenóza (vyžadujúca a/alebo nevyžadujúca opätovný chirurgický zákrok)
- embólia stentu
- trombóza stentu (vrátane oneskorenej a veľmi neskorej)
- mŕtvica
- trombóza
- celková oklúzia koronárnej tepny
- cievny kŕč

#### NÁVOD NA POUŽITIE

Potrebný materiál (Poznámka: tieto materiály nie sú súčasťou balenia)

MATERIÁL
Vhodný vodiaci katéter
Injekčné striekačky s objemom 10-20 cc
Sterilný heparinovaný bežný fyziologický roztok
Vodiaci drôt s priemerom 0,014 palca (0,035 mm)
Puzdro zavádzača
Otočný hemostatický ventil
Kontrastná látka zriedená bežným fyziologickým roztokom v pomere 1:1
Napúšťacie zariadenie
Trojcestný uzatvárací ventil
Vhodné antikoagulačné a antiagregačné liečivá

#### A. PRÍPRAVA

1. Skontrolujte, či balenie produktu nie je poškodené a či je bariéra balenia sterilná.

##### Poznámky:

- Zariadenie nepoužívajte ak je porušená sterilita vnútorného obalu, obal poškodený, alebo ak je etiketa na obale neúplná.
  - Pred začatím zákroku pripravte napúšťacie zariadenia podľa návodu na použitie.
2. Zavádzací systém opatrne vyberte z ochranného obalu.
  3. Uistite sa, že priemer a dĺžka stentu sú vhodné pre zvolenú cievu.

**Poznámka:** Správna veľkosť stentu je dôležitá pre úspešnosť zákroku. Vo všeobecnosti by veľkosť stentu mala byť zvolená

tak, aby zodpovedala priemeru referenčnej cievy a tak, aby zodpovedala dĺžke lézie. Miernu predimenzovanie veľkosti stentu je vhodnejšie ako jeho poddimenzovanie.

4. Opatrne odstráňte výrobok z obalu a starostlivo vylúčte prítomnosť zalomení, ohnutí alebo poškodenia. Pred použitím u pacienta sa vyhýbajte kontaktu s cudzími povrchmi, aby sa zachovala sterilita výrobku.
5. So špičkou nasmerovanou nadol umiestnite zavádzací systém stentu vertikálne. Produkt preskúmajte a overte, že stent sa nachádza medzi zlatými značkami neprepúšťajúcimi žiarenie.

##### Poznámky:

- Akékoľvek poškodenie zavádzacieho systému môže znížiť požadované výkonové charakteristiky.
  - Ak zistíte akékoľvek vady, výrobok nepoužívajte.
  - Aby sa predišlo poškodeniu stentu alebo jeho dislokácii, nedotýkajte sa ho a nemanipulujte s ním.
6. Napúšťacie zariadenie naplňte zriedenou kontrastnou látkou.
  7. Injekčnú striekačku s objemom 20 cc naplňte fyziologickým roztokom. Rutinne opatrne prepláchnite lúmen vodiaceho drôtu.
  8. Napúšťacie zariadenie pripojte k uzatváraciemu ventilu a potom pripojte ventil k napúšťaciemu portu. Uistite sa, že súčasti sú pripojené správne. Napúšťacie zariadenie pripravte v súlade s pokynmi výrobcu.
  9. Po zavedení stentu do príslušnej polohy na cieľovej lézii otvorte uzatvárací ventil do zavádzacieho systému a vytvorte negatívny tlak až pokiaľ nedôjde k odvzdušneniu napúšťacieho lúmenu zavádzacieho systému. Následne uvoľnite do neutrálnej polohy.

##### Poznámky:

- Na napustenie balónika nepoužívajte vzduch ani iné plynné médium.
  - Negatívny tlak v zavádzacom systéme stentu vytvorte až po zavedení stentu k cieľovej lézii.
10. Tento postup (krok 9) možno opakovať 2 až 3 krát, kým nedôjde k úplnému odvzdušneniu zavádzacieho systému stentu.

##### Poznámky:

- Rovnaký postup ako s napúšťacím zariadením možno vykonať s injekčnou striekačkou.
  - Pri umiestňovaní zavádzacieho systému do cievy nevyvíjajte cez napúšťacie zariadenie na systém negatívny tlak. Môže to spôsobiť dislokáciu stentu.
11. Ubezpečte sa, že puzdro zavádzača katétra/vodiaci katéter sú stabilné.

#### B. ZAVEDENIE A UMIESTNENIE

1. Prístupové miesto na cievu pripravte v súlade so štandardným postupom pri PTCA.
2. Dôrazne odporúčame vopred dilatovať léziu pomocou PTCA katétra.
3. Zavádzací systém stentu posúvajte po vodiacom drôte (max. priemer 0,014 palca) (0,035 cm)) cez hemostatický ventil. Pri zavedení produktu by mal byť hemostatický ventil úplne otvorený.

**Poznámka:** Ak narazíte na odpor, nevyvíjajte na systém tlak. Mohlo by dôjsť k poškodeniu stentu alebo uvoľneniu stentu z balóna. Uistite sa, že vodiaci katéter je v správnej polohe, a že jeho špička je stationárna.

4. Zavádzací systém stentu posúvajte pod priamym skioskopickým dohľadom.
5. Umiestnite stent cez léziu pomocou proximálnych a distálnych značiek neprepúšťajúcich žiarenie na balóniku.
6. Ak chcete stent roziahnuť, zľahka nafúknite balónik na priemer cieľovej cievy. Príslušný plniaci tlak nájdete na štítku výrobku. Počas rozširovania stentu by sa malo použiť skioskopické zobrazovanie, aby sa stanovil optimálny priemer stentu voči cieve. Optimálna expanzia vyžaduje, aby bol stent v úplnom kontakte so stenou artérie.

##### Poznámky:

- Rozšírenie stentu by sa malo vykonať až keď je pozícia stentu optimálna. Neprekračujte menovitý deštručný tlak indikovaný na štítku. Prílišná a nedostatočná expanzia stentu môžu mať za následok vážne komplikácie.
- Stent nerozširujte viac ako je značené v tabuľke na štítku.
- Ak počas manipulácie smerom k lézii alebo vyberaní zavádzacieho systému po zavedení stentu cítite odpor, treba zavádzací systém vybrať ako jeden celok.
- 7. Utiahnite rotujúci hemostatický ventil.

#### C. UMIESTNENIE A VYBRATIE

1. Balónik vypustite vytvorením negatívneho tlaku v napúšťacom zariadení. Počkajte, až kým sa balónik úplne vypustí. Deflácia balónika by mala byť potvrdená stratou kontrastného média v jeho vnútri.
  2. Pine otvorte rotujúci hemostatický ventil.
  3. Pomocou negatívneho tlaku balónik uvoľnite od stentu a veľmi pomaly ho vytiahnite.
  4. Zatiaľ čo udržiavate polohu vodiaceho drôtu, opatrne vytiahnite zavádzací systém z vodiaceho katétra pod skioskopickým dohľadom, inak ako je balónik úplne vypustený.
  5. Utiahnite rotujúci hemostatický ventil.
- Poznámka:** Ak pri vyberaní zavádzacieho systému cítite odpor, zavádzací systém stentu a vodiaci katéter je potrebné vybrať ako jeden celok. To sa musí vykonať pod priamou skioskopickou vizualizáciou.
6. Opätovne urobte angiografiu, aby ste vyhodnotili oblasť so zavedeným stentom. Ak sa nedocieliella vyhovujúca expanzia, vráťte sa späť k pôvodnému zavádzaciemu katétru alebo postupujte pomocou iného balónikového katétra s vhodným priemerom balónika, aby došlo k správnejmu prilnutiu stentu k stene cievy.

Metódy opätovného vybratia stentu (použitie ďalších drôtov, očiek a/alebo klieští), môžu mať za následok ďalšiu traumu na koronárnych ciechach a/alebo v mieste vasculárneho prístupu. Komplikácie môžu zahŕňať krvácanie, hematóm alebo pseudoaneurizmu.

#### ZÁRUČNÉ PODMIENKY

Spoločnosť Alvimedica sa zaručuje, že pri konštruovaní a výrobe tohto nástroja bola použitá primeraná starostlivosť. Vzhľadom na biologické osobitosti jednotlivcov nie je žiadny produkt 100 % účinný v každom prípade. Z tohto dôvodu, a pretože spoločnosť Alvimedica nemá kontrolu nad podmienkami, za ktorých je výrobok použitý po predaji, nad výberom pacientov a metódami používania, sa spoločnosť Alvimedica zrieka všetkých záruk, pokiaľ ide o výrobok, výslovné uvedených alebo predpokladaných, vrátane, bez obmedzenia, tých, ktoré súvisia s predajom a/alebo vhodnosťou pre konkrétny účel. Spoločnosť Alvimedica nie je priamo alebo nepriamo zodpovedná za zranenie, poškodenie alebo straty akékoľvek osoby vyplývajúce

## SLOVENŠČINA

z nepravilnega použitia výrobku, a spoločnosť Alvimedica neručí, priamo ani nepriamo, za zranenia, poškodenie alebo straty, ktoré môžu vyplývať z opakovaného použitia alebo opätovnej sterilizácie.

### OCHRANA DUŠEVNÉHO VLASTNÍCTVA

Všetky obchodné značky, logá, vynálezy, know-how, technológie, chránené informácie a iné práva duševného vlastníctva súvisiace s týmto výrobkom patria výhradne spoločnosti Alvimedica. Spoločnosť Alvimedica si vyhradzuje všetky práva k nárokom, žalovaniam, a/alebo pohľadávkam pred súdnymi orgánmi v prípade porušenia zmluvy v súvislosti s neoprávněným použitím, zneužitím duševného vlastníctva alebo skonštruovaním podobného produktu metódami spätného inžinierstva.

### SISTEM ZA UVAJANJE KORONARNE ŽILNE OPORNICE ZA SPROŠČANJE RAPAMICINA CORACTO™

Pred uporabo pazljivo preberite vsa navodila za uporabo. Upošteвайте vsa opozorila in previdnostne ukrepe, navedene v teh navodilih za uporabo. Če tega ne storite, lahko pride do zapletov.

#### OPIS PRIPOMOČKA

##### 1. Sistem za uvajanje koronarne žilne opornice za sproščanje rapamicina Coracto™ vsebuje:

Sistem koronarne žilne opornice CORACTO™ je izdelek, steriliziran z etilenoksidom, za enkratno uporabo narejen iz balonsko razpriljive intrakoronarne žilne opornice, ki je nameščena na balon PTCA sistema za uvajanje za hitro izmenjavo (MonoRail). Žilna opornica je izdelana iz 316LVM medicinskega nerjavečega jekla. Žilne opornice so na voljo v več velikostih, vključno z naslednjimi 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm in se lahko razprejo na različne premere, vključno z 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm in 4,0 mm. Največji premer vodilne žice, primerne za uporabo sistema, je 0,014". Obloga žilne opornice je sestavljena iz aktivne sestavine rapamicin in neaktivne sestavine PLGA, kopolimera poli(D, L-mlečne-ko-glikolne kisline v razmerju 50:50. Obremenitev z zdravilom je 1,7 µg rapamicina/mm<sup>2</sup> celotne površine žilne opornice.

Notranji premer žilne opornice (mm)	Dolžina žilne opornice (mm)	Najnižja združljivost vodilnega katetra ID	Nazivni tlak (atm)	Ocenjen razpočni tlak (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Opis komponent zdravila

Rapamicin je makrociklični lakton, produkt bakterij *Streptomyces hygroscopicus*. Njegova molekulska formula je  $C_{21}H_{29}NO_{13}$  in molekulska masa znaša 914,2 g/mol. Kemijsko ime rapamicina je (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-heksadekahidro-9, 27-dihidroksi-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroksi-3-metoksicikloheksil]-1-metiletil]-10, 21-dimetoksi-6, 8, 12, 14, 20, 26-heksametil-23, 27-epoksi-3H-pirido[2, 1-c][1, 4]oksazaazocikloheptan-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31h)-penton.

#### KAKO JE IZDELEK DOBAVLJEN

Sistem za uvajanje koronarne žilne opornice za sproščanje rapamicina Coracto™ je dobavljen z enimi navodili za uporabo v vsakem posameznem delu pakiranja.

**Sterilen:** Pripomoček je steriliziran z etilenoksidom. Zunanja vrečka iz folije je namenjena le za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlagom (majhen papirnati paketek, ki vsebuje sušilno sredstvo (silikagel) je vključen za absorpcijo preostale vlage). Vsebina sterilne embalaže, nameščena znotraj vrečke iz folije, je sterilna. Odvrzite vrečko silikagela skupaj z embalažo.

**Za enkratno uporabo:** Ta pripomoček je samo za enkratno uporabo. Ne sterilizirajte znova. Ne uporabljajte, če je embalaža odprta ali poškodovana.

**Shranjevanje:** Shranjujte v suhem, temnem in hladnem prostoru.

Zaščita pred svetlobo. Odstranite iz embalaže šele tik pred uporabo. Shranjujte pri 25 °C; dovoljena odstopanja 10-30 °C.

#### INDIKACIJE

Bolniki, ki imajo simptomatsko ishemično srčno bolezen, povezano s stenotičnimi ali restenotičnimi lezijami (≤30 mm) koronarnih arterij (z referenčnim premerom žil 2,5 mm do 4,0 mm) in ki so upravičeni do posegov PTCA (Perkutana transluminalna koronarna angioplastika).

#### KONTRAINDIKACIJE:

- Bolniki, pri katerih je kontraindicirano protitrombotično in/ali antikoagulantno zdravljenje.
- Bolniki, pri katerih so ocenili, da imajo lezijo, ki preprečuje popolno napihovanje balona angioplastike ali ustrezno umestitev žilne opornice ali sistema za uvajanje.
- Bolniki s preobčutljivostjo ali kontraindikacijo na sirolim (rapamicin) ali strukturno podobne spojine zotarolim, everolim, takrolim ali podobna zdravila ali katerikoli analog ali derivat.
- Bolniki z znano alergijo na kovino ali kontrastna sredstva.

#### OPOZORILA

- Izdelek lahko uporabljajo samo izkušeni zdravniki, ki so bili ustrezno usposobljeni za tehnike perkutane koronarne intervencije.
- Postopek se lahko opravlja samo v bolnišnicah, kjer se lahko hitro opravi nujna operativna vstavitve presadka koronarnega obkoda v primeru potencialno škodljivih ali življenjsko nevarnih zapletov.
- Razumna izbira bolnikov je potrebna v primeru tromboze, žilnih zapletov in/ali tveganja za krvavitve.
- Pred začetkom postopka in pred uporabo izdelka temeljito preberite vsa navodila za uporabo.
- Ne uporabljajte izdelka, če je bila celovitost sterilne embalaže ogrožena ali če se zdi pripomoček poškodovan ali zviti.
- Izdelka ne uporabljajte po izteku roka uporabnosti.
- Ponovna uporaba, obdelava ali sterilizacija izdelka ni dovoljena. To bo vplivalo na učinkovitost izdelka. Izdelek morda ne bo mogel prenesti obremenitve ponovne uporabe. Čiščenje ali ponovna predelava komponent katetra, izpostavljenega biološkim materialom, lahko povzroči škodljive učinke pri njegovi uporabi.
- Bolnikom je treba dati primerno antikoagulantno in/ali antitrombotično terapijo. V primeru nepravilnega medicinskega zdravljenja lahko pride do tromboze zaradi žilne opornice.
- Ko vstavljate prekrivajoče žilne opornice, uporabite žilne opornice iz istega materiala, da se prepreči možnost korozije kovine.
- Osebe, ki so alergične na nerjavno jeklo, lahko imajo alergijsko reakcijo na ta implantat.
- Če kadarkoli čutite upor med dostopom do lezije ali odstranjevanjem sistema za uvajanje po namestitvi žilne opornice, je treba odstraniti celoten sistem kot samostojno enoto.
- Žilna opornica CORACTO™ doseže svoj nazivni razširitevni premer, ko je balon sistema za uvajanje napihnen pod tlakom 8 barov. Balon sistema za uvajanje ne sme biti napihnen pod tlaki, ki so tako visoki, da razširijo žilno opornico za več kot namenjen premer lumna žile, ali pod tlaki, ki presegaajo predhodno določen najvišji tlak.
- Po uporabi lahko ta izdelek predstavlja potencialno biološko nevarnost. Ravnanje in odstranjevanje izdelkov mora biti v skladu s sprejeto zdravstveno prakso in veljavnimi lokalnimi zakoni in predpisi. Podjetje Alvimedica ni odgovorno za nevarnosti in/ali druge težave, ki lahko nastanejo zaradi nepravilnega ravnanja in/ali odlaganja izdelkov.

#### PREVIDNOSTNI UKREPI

- Ne odstranite žilne opornice iz sistema za uvajanje. Žilne opornice ni mogoče odstraniti in postaviti na drugi balonski kateter za

namestitiv.

- Pri vsaki pomanjkljivi čitljivosti nalepke, ki ogroža pravilno identifikacijo izdelka, ni priporočljivo uporabljati pripomočka.
- Ne izpostavljajte svetlobi daljše časovni obdobje.
- Izdelek hranite v hladnem, suhem in temnem prostoru.
- Ne prekoračite nazivnega razpočnega tlaka (RBP), ki je naveden na ovojnicini izdelka, ko napihujete balon. To lahko privede do resnih zapletov, kot so disekcija, perforacija, poškodba intime, tromboza, miokardna ishemija, dodatni kirurški poseg, miokardni infarkt, aritmija, embolija zaradi žilne opornice, celotna zapora koronarne arterije in smrt.
- Ne razprite žilne opornice, če ni pravilno nameščena v žilo.
- Nepopolno razprtje žilne opornice lahko povzroči zaplete pri posegu, ki lahko povzročijo poškodbo bolnika.
- Ne odstranite žilne opornice iz sistema za uvajanje, saj lahko odstranitev žilno opornico poškoduje in/ali povzroči embolizacijo zaradi žilne opornice. Sistem za uvajanje koronarne žilne opornice se uporablja kot samostojna enota.
- Nikoli ne potiskajte naprej ali umikajte pripomočka ob neznanem upor, saj lahko to povzroči poškodbe tkiva ali okvaro pripomočka. Če je čutili nenavaden upor kadarkoli med dostopom do lezije pred vstavitvijo žilne opornice, je treba sistem žilne opornice in vodilni kateter odstraniti kot samostojno enoto.
- Poskrbite, da je balon popolnoma izpihan pred umikom balonskega katetra z zdravljene območja. Celoten postopek je treba izvajati pod visokokakovostnim slikanjem s fluoroskopijo. Če ni mogoče preveriti lokacije žilne opornice, je ne razprite.
- Med posegom je bolniku treba po potrebi zagotoviti primeren antikoagulant in zdravljenje s koronarnim vazodilatatorjem. Antikoagulantno terapijo je treba dati v skladu z veljavnimi medicinskimi smernicami in z njo nadaljevati toliko časa, kot ga določi zdravnik po posegu.
- Postavitev žilne opornice lahko omeji stranske veje prehodnosti.
- Ko zdravite več lezij, je treba naprej dati žilno opornico na distalno lezijo, nato pa žilno opornico namestiti na proksimalno lezijo. Ta tehnika zmanjša potrebo prečkanja proksimalne žilne opornice pri umeščanju distalne žilne opornice in zmanjšuje spremembe za premik.
- Ne uporabljajte zraha ali katerega koli plinastega sredstva za napihovanje balona.
- Ne uporabljajte kontrastnih sredstev Ethiodol ali Lipiodol.
- Ne izpostavljajte sistema za uvajanje organskim topilom (npr. alkoholu itd.).
- Priporočljivo je, da pred odstranitvijo embalaze odstranite nesmljivo nalepko za namene sledljivosti.
- Previdnost je potrebna pri prehodu na novo nameščene žilne opornice z intravaskularnim ultrazvokom (IVUS), koronarno vodilno žico ali balonskim katetrom, da bi se izognili motenju vstavljene žilne opornice, uporu in/ali geometriji.
- Po uporabi lahko ta izdelek predstavlja potencialno biološko nevarnost. Ravnanje in odlaganje izdelkov mora biti izvedeno v skladu s sprejeto medicinsko prakso, veljavnimi lokalnimi zakoni in predpisi. Ravnanje in odlaganje izdelkov ni odgovornost podjetja Alvimedica.

#### VARNOST MRI

Neklinična preskušanja so pokazala, da je žilna opornica pogojno združljiva s slikanjem z magnetno resonanco. Bolnike lahko varno slikate pod naslednjimi pogoji:

- statično magnetno polje 1,5 Tesla (1,5 T) ali 3,0 Tesla (3,0 T).
- največji prostorski gradient magnetnega polja manj ali enako 10 T/m.
- Običajen način delovanja: najvišja stopnja specifične absorpcije celotnega telesa v povprečju (SAR):

- 2,0 W/kg za 15 minut slikanja pri običajnem načinu delovanja pri 1,5 T.
- 2,0 W/kg za 15 minut slikanja pri običajnem načinu delovanja pri 3,0 T.

#### 3,0 T RF segrevanje

V nekliničnem preskušanju z vzbujalno telesno tuljavo je žilna opornica proizvedla maksimalen diferencialni dvig temperature za 1,3 °C, ko je bila izpostavljena največji stopnji specifične absorpcije (SAR) 3,4 W/kg pri 15 minutah slikanja v 3,0 T sistemu MR (Siemens Trio, programska oprema SYNGO MR A30 4VA30A, München, Nemčija). Povečevanje SAR in ugotovljeno segrevanje kaže, da bi za SAR 2,0 W/kg bilo pričakovati, da bi lokaliziran dvig temperature bil manjši od 1,0 °C.

#### 1,5 T RF segrevanje

V nekliničnem preskušanju z vzbujalno telesno tuljavo je žilna opornica proizvedla diferencialni dvig temperature za 1,1 °C, ko je bila izpostavljena največji stopnji specifične absorpcije (SAR) 1,4 W/kg pri 15 minutah slikanja v 1,5 T sistemu MR (Siemens Espree, programska oprema SYNGO MR B17 4VA30A, München, Nemčija). Povečevanje SAR in ugotovljeno segrevanje kaže, da bi za SAR 2,0 W/kg bilo pričakovati, da bi lokaliziran dvig temperature bil manjši od 2,0 °C.

**Pozor:** Obnašanje RF segrevanja se ne povečuje z jakostjo statičnega polja. Pripomočki, ki ne kažejo zadržavnega segrevanja pri eni jakosti polja lahko kažejo visoke vrednosti lokaliziranega segrevanja pri drugi jakosti polja.

#### Artefakt MR

Kakovost slike z MR je lahko ogrožena, če je območje, ki nas zanima, enako ali razmeroma blizu položaja pripomočka in je morda potrebno optimizirati parametre slikanja. Oblika pričakovanih artefaktov sledi približnemu obrisu pripomočka in se radialno razširi do 0,8 cm od implantata. Ko je pripomoček slikan s sekvencami, predpisanimi v standardu, svetlina žilne opornice ni vidna.

#### PODATKI O ZDRAVLILIH

##### Mehanizem delovanja

Rapamicin lahko deluje kot citostatično sredstvo, ki zavira proliferacijo celic zgodaj v celičnem ciklu (faza G1) in vrača celice v njihovo stanje mirovanja. Rapamicin najprej veže ciklofilin FKBP12 in ta kompleks veže in zavira delovanje mTOR (cilj rapamicina pri sesalcih), serin treonin kinaze, ki poseduje vloge, kot so celična rast, proliferacija in preživetje. mTOR deluje kot osrednji krmilnik, ki regulira iniciacijo translacije prek evkarionotskega iniciacijskega faktorja 4E in pot ribosomske P70 S6 kinaze.

##### Presnova

Rapamicin se obsežno presnavlja v jetrih s sistemom CYP3A4 in je tudi substrat v črpalci p-glikoproteina črevesne stene. Na očistek rapamicina vplivata obe poti in kaže široko variabilnost med bolniki. Večina izmed sedmih presnovkov je tvorjenih s pomočjo O-demetilacije ali hidroskislacije. Presnovki predstavljajo manj kot 10 % imunosupresivnega delovanja rapamicina. Ti presnovki se izločajo z žolcem in blatom. Razpolovna doba rapamicina se giblje od 57-62 ur, zaradi česar je rapamicin zelo topen v lipidih, se skoraj nič zdravila ne sprosti v krvni obtok med namestitvijo žilne opornice na mestu lezije in po namestitvi žilne opornice difundirski gradient favorizira sproščanje v tkivo s ponovnim omejevanjem količine prostega rapamicina v obtoku.

#### Medsebojno delovanje z zdravili po peroralnem dajanju

##### rapamicina

Študije medsebojnega delovanja zdravil niso bile izvedene s sistemom za uvajanje koronarne žilne opornice za sproščanje rapamicina CORACTO™. Rapamicin se obsežno presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) v črevesni steni in jetrih in je podvržen izločanju iz enterocitov tankega črevesa s P-glikoproteinom (P-gp). Zato lahko na absorpcijo in kasnejše izločanje sistemsko absorbiranega rapamicina vplivajo zdravila, ki vplivajo na te beljakovine. Zaviralci CYP3A4 in P-gp lahko povečajo raven rapamicina, medtem ko lahko induktorji CYP3A4 in P-gp znižajo ravni rapamicina. Farmakokinetično medsebojno delovanje med peroralnim odmerkom rapamicina in sočasno danimi zdravili je opisano v nadaljevanju. Študije medsebojnega delovanja zdravil so bile opravljene samo pri zdravilih, opisanih spodaj.

##### • Ketokonazol

Dajanje ketokonazola v večkratnih odmerkih pomembno vpliva na hitrost in obseg absorpcije in izpostavljenosti rapamicina po dajanju rapamicina v peroralni obliki, kar se odraža v povečanju  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  in AUC rapamicina za 4,3-krat, 38 % oziroma 10,9-krat. Vendar pa končni t1/2 rapamicina ni bil spremenjen. Enoodmerni rapamicin ni vplival na stanje dinamičnega ravnovesja 12-urne koncentracije ketokonazola v plazmi. Priporočljivo je, da peroralne raztopine in peroralnih tablet rapamicina ne dajate s ketokonazolom.

##### • Rifampin

Predhodno zdravljenje 14 zdravih prostovoljcev z večkratnimi odmerki rifampicina 600 mg dnevno 14 dni, čemur je sledil enkratni 20 mg odmerke rapamicina, je močno povečalo očistek peroralnega odmerka rapamicina za 5,5-krat (razpon = 2,8 do 10), ki predstavlja povprečno zmanjšanje AUC in  $C_{max}$  za približno 82 % oziroma 71 %. Pri bolnikih, pri katerih je rifampin indiciran, je treba razmisliti o alternativnih terapevtskih sredstvih z nižjim indukcijskim potencialom encimov.

##### • Diltiazem

Hkratno peroralno dajanje 10 mg peroralne raztopine rapamicina in 120 mg diltiazema 18 zdravih prostovoljcev je znatno vplivalo na biološko uporabnost rapamicina.  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  in AUC rapamicina so se povečali za 1,4-, 1,3- oziroma 1,6-krat. Rapamicin ni vplival na farmakokinetiko diltiazema ali njegovih presnovkov dezaacetildiltiazema in dezmetildiltiazema.

##### • Ciklosporin

Farmakokinetična medsebojna delovanja enega odmerka med ciklosporinom in rapamicinom so raziskovali za dve peroralni formulaciji rapamicina v študijah s 24 zdravimi prostovoljci. V primerjavi z rezultati, pridobljenimi, ko je bil peroralni rapamicin dajan sam, je peroralno dajanje 10 mg rapamicina 4 ure po enkratnem odmerku mehke želatinske kapsule ciklosporina 300 mg povečalo povprečni AUC rapamicina za 33 % na 80 % in povečalo povprečni  $C_{max}$  rapamicina za 33 % na 58 %, odvisno od formulacije sirolima. Na razpolovno dobo rapamicina ni imelo bistvenega vpliva. Na povprečni AUC in povprečni  $C_{max}$  ciklosporina ni bistveno vplivalo.

##### • Zdravila, ki se lahko dajejo sočasno, brez prilagajanja odmerka

Klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med zdravili niso opazili v študijah spodaj naštetih zdravil v povezavi s peroralno dajanjem rapamicinom. Rapamicin in ta zdravila lahko dajete sočasno brez prilagajanja odmerka.

- Aciklovir
- Digoksin
- Gliburid
- Nifedipin

- Norgestrel/etinilestradiol
- Prednizolon
- Sulfametoksazol/trimetoprim

#### • Druga medsebojna delovanja z zdravili

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo rapamicina v krvi vključujejo:

- Blokatorje kalcijevih kanalčkov: nikardipin, verapamil
- Protiglivična sredstva: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Makrolidne antibiotike: klaritromicin, eritromicin, troleandomicin
- Gastrointestinalna prokinetična sredstva: cisaprid, metoklopramid
- Druga zdravila: bromokriptin, cimetidin, danazol, zaviralci HIV-proteaze (npr. ritonavir, indinavir)

Zdravila, ki lahko znižajo raven rapamicina, vključujejo:

- Antikonvulzive: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Antibiotike: rifabutin, rifapentin

Ta seznama nista dokončna.

Previdnost je potrebna, če so zdravila ali druge snovi, ki se presnavljajo s CYP3A4, sočasno dajana ob vsaditvi žilnih opomic CORACTO™.

#### • Sok grenivke:

Sok grenivke zmanjša presnovo rapamicina s CYP3A4.

#### • Zeliščni pripravki:

Šentjanževka (Hypericum perforatum) inducira CYP3A4 in P-glikoprotein. Ker je rapamicin substrat tako citokroma CYP3A4 kot P-glikoproteina, obstaja možnost, da uporaba šentjanževke pri bolnikih, ki prejemo žilne opornice CORACTO™, lahko privede do zmanjšanih ravni rapamicina.

#### • Cepljenje

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje. Cepljenja so tako lahko manj učinkovita nekaj časa po namestitvi žilne opornice CORACTO™. Izogibati se je treba uporabi živih cepiv; živa cepiva lahko vključujejo, vendar niso omejene na, tiste za ošpice, mumps, rdečke, peroralni polio, BCG, rumeno mrzlico, norice in tifus TY21a.

#### • Medsebojno delovanje zdravila v kliničnih preskušanjih

Ni bilo nobenih študij o medsebojnem delovanju rapamicina v običajno uporabljenih kliničnih laboratorijskih preskušanjih.

#### Mutagenaza, rakotvornost in toksikologija razmnoževanja

Genotoksičnost, rakotvornost in strupenost za razmnoževanje žilnih opomic CORACTO™ niso bile ocenjene. Vendar pa so genotoksičnost, rakotvornost in toksičnost za razmnoževanje rapamicina raziskovali v bakterijskih celicah in celicah sesalcev in vitro ter pri laboratorijskih živalih in vivo.

Rapamicin ni bil genotoksičen pri in vitro bakterijskem testu reverzne mutacije, testu kromosomskih aberacij ovarijskih celic kitajskega hrčka, testu nadaljnjih mutacij mišjih limfomskih celic ali in vivo mikronukleusnem testu pri miših.

Potencialni neželeni dogodki, povezani z rapamicinom (Po peroralni uporabi):

- testi nenormalnega delovanja jeter
- anemija
- artralgije
- driska
- hiperholesterolemija

- preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi/ anafilaktoidnimi reakcijami
- hipertrigliceridemija
- hipokaliemija
- okužbe
- intersticijska bolezen pljuč
- levkopenija
- limfom in druge maligne spremembe
- trombocitopenija

#### MOŽNI NEŽELENI DOGODKI

- dodatne intervencija (perkutana, kirurški poseg (nujni CABG)
- alergijske reakcije ali reakcije na zdravilo na antitrombotike/ antikoagulate/ kontrastna sredstva/ material žilne opornice
- aritmija
- tamponada srca
- poškodba zdrave intime
- smrt
- disekcija
- embolija (zrak)
- hemoragija/krvavitev
- hematom
- okužba
- miokardni infarkt
- miokardna ishemija
- perforacija
- psevdoanevrizma
- respenoza (potrebna in/ali potrebna ponovna intervencija)
- embolija zaradi žilne opornice
- tromboza zaradi žilne opornice (vključno z zapoznelo in zelo zapoznelo)
- možganska kap
- tromboza
- popolna zamašitev koronarne arterije
- žilni krč

#### NAVODILA ZA UPORABO

Potrebni pripomočki (Opomba: Ti pripomočki niso vključeni v embalažo izdelka)

PRIPOMOČEK
Primeren vodilni kateter
10-20 cm <sup>3</sup> brizge
Sterilna heparinizirana fiziološka raztopina
0,014" vodilna žica
Ovaj uvajala
Vrtljivi hemostatski ventil
Kontrastno sredstvo, razredčeno v razmerju 1:1 z običajno fiziološko raztopino
Pripomoček za naphivanje
Trismerni zaporni ventil
Primerno antikoagulantno in antitrombotično zdravilo

#### A. PRIPRAVA

1. Preglejte embalažo izdelka glede poškodbe embalaže in sterilne pregrade.

#### Opombe:

- Pripomočka ne uporabljajte, če je ogrožena sterilnost notranjega pakiranja, če je embalaža poškodovana ali če je oznaka pripomočka nepopolna.
  - Pred začetkom postopka pripravite pripomoček za naphivanje v skladu z navodili za uporabo.
2. Previdno odstranite sistem za uvajanje iz zaščitne cevi.
  3. Prepričajte se, da sta premer in dolžina stenta primerna glede na žilo, ki jo zdravite.

**Opomba:** Pravilna velikost stenta je pomembna za uspešno namestitev stenta. Na splošno je treba izbrati velikost stenta, ki se ujema s premerom referenčne žile in ki odgovarja dolžini lezije. Rahlo večji stent je boljši od premajhnega stenta.

4. Previdno odstranite izdelek iz embalaže in ga pazljivo pregledajte glede pregibov, ukrivljenosti in kakršne koli vrste škode. Izogibajte se dotiku tujih površin pred uporabo pri bolniku zaradi ohranjanja sterilnosti izdelka.
5. S konico, obrnjeno navzdol, navpično usmerite sistem za uvajanje stenta. Preučite izdelek in preverite, ali je stent na sredini med zlatima radioplačnima oznakama.

#### Opombe:

- Vsaka poškodba sistema za uvajanje lahko zmanjša želene značilnosti delovanja.
  - Ne uporabljajte, če opazite napake.
  - Ne dotikajte se stenta ali ne ravняйте s stentom, da bi preprečili poškodbo ali premikanje stenta.
6. Pripravite pripomoček za naphivanje z razredčenim kontrastnim sredstvom.
  7. Napolnite 20 ml brizgo s fiziološko raztopino. Previdno in na rutinski način splaknite ustrezno priključene. Pripravite pripomoček za naphivanje v skladu z navodili proizvajalca.
  8. Pripomoček za naphivanje pritrđite na zaporni ventil in nato zaporni ventil pritrđite na izhod za naphivanje. Priprečajte se, da so vse komponente ustrezno priključene. Pripravite pripomoček za naphivanje v skladu z navodili proizvajalca.
  9. Ko ste žilno opornico namestili v ustrezen položaj na ciljno lezijo, odprite zaporni ventil proti sistemu za uvajanje in vklopite podtlak, da odzračite napihljen lumen sistema za uvajanje in nato sprostite v nevtralni položaj.

#### Opombe:

- Ne uporabljajte zraka ali katerega koli plinastega sredstva za naphivanje balona.
  - Ne vklaplajte podtlaka na sistemu za uvajanje žilne opornice pred namestitvijo žilne opornice v ciljno lezijo.
10. Ta postopek (9. korak) lahko ponovite 2- do 3-krat, da popolnoma odzračite sistem za uvajanje stenta.

#### Opombe:

- Enak postopek se lahko izvede z brizgo namesto s pripomočkom za naphivanje.
  - Ne dovajajte negativnega tlaka na sistem s pripomočkom za naphivanje, medtem ko uvajate sistem za dovajanje v žilo. S tem lahko povzročite, da se stent premakne.
11. Zagotovite stabilnost ovoja uvajala katetra/vodilnega katetra.

#### B. POSTOPEK DOVAJANJA IN NAMESTITVE

1. Pripravite vaskularno mesto dostopa v skladu s standardno prakso PTCA.
2. Zelo priporočljivo je, da predhodno razširite lezijo s katetrom PTCA.

## УКРАЇНСЬКА

### СИСТЕМА ДОСТАВКИ КОРОНАРНОГО СТЕНТА, ЩО ВИДІЛЯЄ РАПАМІЦИН СОРАСТО™

Уважно прочитайте всі інструкції перед використанням. Відзначте всі попередження і протипоказання, зазначені в цих інструкціях. Невиконання цих вимог може призвести до ускладнень.

#### ОПИС ПРИСТРОЮ

##### 1. Система доставки коронарного стенту, що виділяє рапаміцин Corasto™ включає:

Система коронарного стента CORASTO™ – це стерилізований етиленоксидом продукт одноразового використання, виготовлений з балонно розширюваного інтракоронарного стента, що передствановлений на систему доставки з балонним катетером (MonoRail) для кризьшкірної трансляційної коронарної ангіопластики. Стент виготовлений з медичної нержавіючої сталі 316LVM. Стенти доступні в декількох довжинах, у тому числі 9 мм, 13 мм, 17 мм, 21 мм, 24 мм, 28 мм, 32 мм і можуть розширюватися до різних діаметрів, включаючи 2,5 мм, 2,75 мм, 3,0 мм, 3,5 мм і 4,0 мм. До покриття стенту входить активна речовина рапаміцин та неактивне ПЛГА, сополімер D,L-лактоїда та гліколіда в пропорції 50:50. Вміст лікарської речовини складає 1,7 мкг рапаміцину/мм<sup>2</sup> загальної поверхні.

Внутрішній діаметр стента (мм)	Довжина стента (мм)	ID мінімально сумісного напрямного катетера	Номинальний тиск розширення (атм)	Встановлений тиск розширення (атм)
2.50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 мм / 0,056")	8	16

#### 2. Опис лікарського компонента

Рапаміцин – це макроциклічний лактоновий продукт ґрунтових бактерій *Streptomyces hygroscopicus*. Його молекулярна формула C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub>, його молекулярна маса 914,2 г/моль. Хімічна назва для рапаміцину (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34а-гексадекагідро-9,27-дигідрокси-3-[[1R]-2-[[1S,3R,4R]-4-гідрокси-3-метоксикіклопентил]-1-метилетил]-10,21-діметокси-6,8,12,14,20,26-гексаметил-23,27-епокси-3Н-піридо[2,1-с][1,4]оксаазаціклохентриаконтин-1,5,11,28,29(4Н,6Н,31Н)-пентон.

#### ЯК ПОСТАЧАЄТЬСЯ ПРОДУКТ

Система доставки коронарного стента, що виділяє рапаміцин Corasto™, поставляється з однією інструкцією в кожній упаковці.

**Стерильність:** Це пристрій стерилізують етиленоксидом. Зовнішній чохол з фольги призначений тільки для забезпечення захисту від світла і вологості (невеликий паперовий пакетик, що містить сушільний агент (сілікагель), включений для поглинання надлишкової вологості). Вміст стерильної упаковки, розташованої усередині пакета з фольги, є стерильним. Утилізувати саше силікагелю разом з упаковкою.

**Одноразове використання:** Ці пристрої тільки для одноразового використання. Не стерилізуйте. Не використовувати, якщо пакет пошкоджений або відкритий.

**Зберігання:** Зберігати в сухому, темному, прохолодному місці. Захищати від світла. Не витягувати з картонної упаковки до

3. Уведіть систему за ув'язанням жилної опоринок переку водилної жици (найвежий премер 0,014") скози гемостатски вентил. Гемостатски вентил мора бити повсем одпрт, ко вставляете издедек.

**Опомба:** Че налетите на какршєн коли упор, не uporabljajte silo, saj lahko to povzroči poškodbe жилне опоринок али да се жилна опоринок премакне из балон. Prepričajte se, да је водилни катетер в правилнем положају и да је његова коника на месту.

4. Уведіть систему за ув'язанням жилної опоринок под непосредно флуороскопско визуализацију.
5. Postavite жилно опоринок на лежию з помоцјо проксималне и дисталне радиопачне ознаке на балону кот референчне точке.
6. Да разпрете жилно опоринок, превидно напихните балон на премер циљне жице. Глејте ознаку на издедку glede правилнега тлака напихованја. Флуороскопско визуализација мед разпртјем жилне опоринок мора бити употребљена за правилно оцену оптималнега премера в примерјави з жилю. Оптимално разпртје и правилна великост помени, да је жилна опоринок popolnoma в стику з артеријско стено.

#### Опомбе:

- Разпртје жилне опоринок се не сме извести, че положај жилне опоринок ни оптимален. Не прекорачите називнега разпочнега тлака, ки је наведено на овојини. Превелико разпртје и премажно разпртје lahko приведета до већ заплетов.
- Не разпрте жилне опоринок над вредност, наведено в табели о складности.
- Че кадарколи чућите упор мед достопом до лежије али одстранјеванјем система за ув'язання по наместитви жилне опоринок, је треба одстранити целотен систем кот самостојно еното.
- 7. Priviјte вртљиви гемостатски вентил.

### C. POSTOPEK NAMESTITVE IN ODSTRANITVE

1. Balon izpraznite tako, да на полнільем припомоцку взовпастите подтлак. Поцакајте доволј часа за popolno izpihanje балона. Izpihanje балона је треба потрдити з одсотностјо контрастнега sredstva в балону.
  2. Povsem одпрте вртљиви гемостатски вентил.
  3. Zelo počasi umaknite балон з жилне опоринок в оhranjate негативни тлак, да превидно одстраните балон з жилне опоринок.
  4. Ko је балон popolnoma izpihan, превидно umaknite систем за ув'язання з водилнега катетра под флуороскопију, медтем ко оhranjate водилно жицу на месту.
  5. Priviјte вртљиви гемостатски вентил.
- Опомба:** Че налетите на какршєн коли ненаведен упор при умику система за ув'язання, је треба систем за ув'язання жилне опоринок в водилни катетер одстранити кот самостојно еното. То је треба извјавити под непосредно визуализацију з флуороскопију.
6. Ponovite angiografsko slikanje за оцену подроцја жилне опоринок. Че је жилна опоринок premalo напихњена, превидно postavite систем за ув'язання али друг катетер з примерним premerom и ponovite prejšnje korake за разпртје жилне опоринок на zeleni premer.

Metode за ponovno uporabo жилних опоринок (uporaba dodatnih žic, zank in/ali pincete) lahko povzroči dodatno poškodbo koronarne жице in/ali dostopnega mesta в жици. Zapleti lahko vključujejo krvavitev, hematoma ali psevdoanevrizmo.

#### GARANCIJSKI POGOJI

Alvimedica jamči, да је била при обликованју и изделави тега instrumenta употребљена разумна skrbnost. Zaradi биолошких разлик мед

posamezniki noben izdelek ni в svakem primeru 100 % učinkovit. Zato in ker Alvimedica nima nadzora над поговји, в katerih се uporabja izdelek по prodaji, izbiro болников и нацини uporabe, Alvimedica zavraca vsa jamstva в zvezi з izdelkom, izražena али implicitna, vključno с, brez omejitve, tistimi за prodajo in/ali primernostjo за določen namen. Alvimedica ni непосредно али посредно odgovorna за kаkršne коли поškodbe али škodo али izgubo katere коли osebe, ki је posledica napačne uporabe izdelka, niti ni odgovorna, непосредно али посредно, за kаkršno коли поškodbo, škodo али izgubo, ki је lahko posledica ponovne uporabe али ponovne sterilizacije.

#### ZAŠČITA INTELEKTUALNE LASTNINE

Vse blagovne znamke, logotipi, izumi, strokovno znanje, tehnologija, informacije в zvezi з lastninsko pravico и druge pravice intelektualne lastnine tega izdelka pripadajo izključno podjetju Alvimedica. Alvimedica si pridružuje vse pravice, да zahteva, тоži in/ali išče pravico pred sodnimi organi в primeru kršitve в zvezi с katero коли nepooblaščno uporabo али zlorabo intelektualne lastnine али obratnega inženirstva в zvezi з izdelkom.

безпосереднього використання. Зберігати при 25 °С; екструзія допускається при температурі від 10 до 30 °С.

#### ПОКАЗАННЯ

Пацієнти, які мають симптоматичну ішемічну хворобу серця, пов'язану зі стенотичними або рестенотичними ураженнями ( $\leq 30$  мм) в коронарних артеріях (з визначним діаметром судини від 2,5 мм до 4,0 мм) і які підлягають процедурам кризькірної транслюмінальної коронарної ангіопластики.

#### ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Пацієнти, для яких протипоказана антитромбоцитарна та/або антикоагулянтна терапія.
- Пацієнти, які, як вважається, мають ураження, яке запобігає повному розкриттю балона для ангіопластики або правильному розщепленню системи стента або доставки.
- Пацієнти з підвищеною чутливістю або з протипоказаннями до сиролімісу (рапаміцину) або структурно спорідненим з'єднанням зотаролімісу, еверолімісу, такролімісу, або аналогічних препаратів, або будь-якого аналога або їх похідного.
- Пацієнти з алергією на метал або контрастні засоби.

#### ПОПЕРЕДЖЕННЯ

- Продукт повинен бути використаний тільки досвідченими лікарями, які були належним чином підготовлені до методів кризькожних коронарних втручань.
- Процедура повинна виконуватися тільки в лікарнях, в яких у разі потенційно шкідливих або небезпечних для життя ускладнень може бути швидко проведена операція екстреного коронарного шунтування.
- У разі ризику тромбозів, судинних ускладнень та/або кровотечі необхідний розумний відбір пацієнтів.
- Перед використанням виробу перед процедурою уважно прочитайте всі інструкції по застосуванню.
- Не використовуйте продукт, у якого цілісність стерильної упаковки була порушена, якщо пристрій має пошкодження або перекручений.
- Не використовуйте продукт після закінчення терміну придатності.
- Не використовуйте повторно, в тому числі для того ж пацієнта, не обробляйте або не стерилізуйте повторно. Це вплине на продуктивність продукту. Продукт може бути не в змозі витримувати навантаження повторного використання. Очищення або повторна обробка компонентів катетера, що піддаються дії біологічних матеріалів, може призвести до несприятливих ефектів при використанні пристрою.
- Для пацієнтів слід застосовувати відповідну антикоагулянтну та/або антитромбоцитарну терапію. У разі неналежної медичної терапії може відбутися тромбоз стента.
- При імплантації стентів, що перекриваються, використовуйте стенти того ж матеріалу, щоб запобігти можливості корозії металу.
- Особи, які страждають алергією на нержавіючу сталь, можуть страждати алергічною реакцією на цей імплантат.
- Якщо відчувається який-небудь опір під час доступу до місця пошкодження, або при витяганні системи доставки після імплантації стента, вся система повинна бути вилучена як єдине ціле.
- Стент CORACTO™ досягає номінального розширеного діаметра, коли систему доставки балона накачують до тиску 8 бар. Балон системи доставки не повинен бути надутий при тиску настільки високому, щоб розширити стент більше передбачуваного діаметра просвіту судини або при тиску, який

перевищує заздалегідь визначений максимальний тиск.

- Після використання продукт може бути потенційно біологічно небезпечним. Повинна бути проведена обробка та утилізація продуктів відповідно до прийнятої медичної практики, застосованих місцевих законів і правил. Alvimedica не несе відповідальності за шкоду та/або інші проблеми, що виникли внаслідок неправильної обробки та/або утилізації продуктів.

#### ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- Не витягайте стент з системи доставки. Цей стент не може бути вилучений і розміщений для розгортання на іншому балонному катетері.
- У разі будь-яких ушкоджень маркування, які впливають на належну ідентифікацію продукту, пристрій не рекомендується використовувати.
- Не піддавайте впливу світла протягом тривалого часу.
- Зберігайте виріб в сухому, прохолодному і темному місці.
- Не перевищуйте номінальний піковий тиск, що вказаний на етикетці продукту при накачуванні балона. Це може призвести до серйозних ускладнень, таких як розсічення, перфорації, пошкодження інтими, тромбозу, ішемії міокарда, додатковому хірургічним втручань, інфаркту міокарда, аритмії, емболії стента, повної оклюзії коронарної артерії і смерті.
- Не розширюйте стент, якщо він неправильно розташований в ємності.
- Неповне розширення стента може викликати процедурні ускладнення, що призводять до травми пацієнта.
- Не виймайте стент з системи доставки, оскільки видалення може призвести до пошкодження стента та/або до емболізації стента. Система доставки коронарного стента використовується в якості єдиного блоку.
- Ніколи не розширюйте або не стискайте пристрій, долаючи невідомий опір, так як це може призвести до травми тканин або пошкодження пристрою. Якщо відчувається незвичайний опір в будь-який момент під час доступу до місця ураження перед введенням стента, система стента і направляючого катетера повинна бути вилучена у вигляді єдиного блоку.
- Переконайтеся, що балон повністю запущений до зняття балонного катетера з області лікування. Вся процедура повинна бути виконана під контролем високоякісної рентеноскопії. Якщо розташування стента не може бути перевірено, стент не розширювати.
- Під час процедури при необхідності для пацієнта доречно проведення антикоагулянтної та ішемічної судиннорозширюючої терапії. Антикоагулянтна терапія повинна бути проведена у відповідності з поточним медичним керівництвом та продовжуватися протягом періоду часу, що буде визначено лікарем після процедури.
- Розміщення стента потенційно може загрожувати прохідності бічних гілок.
- При лікуванні множинних ушкоджень, спочатку повинні бути стеновані дистальні ураження з подальшим стенованням проксимального ураження. Ця методика знижує потребу перетину проксимального стента при розміщенні дистального стента і зменшує зміни зсуву.
- Не використовуйте повітря або будь-яке газоподібне середовище для надування балона.
- Не використовуйте контрастні матеріали етіодол або ліпідол.
- Не піддавайте систему доставки дії органічних розчинників (тобто алкохолу і т.д.).
- Рекомендується виділити етикетку що відклеюється для цілей відстеження до утилізації упаковки.
- Необхідно проявляти обережність при перетині розгорнутого стента, коронарного провідника, або балонного катетера при

внутрішньосудинному ультразвуковому дослідженні (ВСУЗІ), щоб уникнути порушення розміщення протистояння та/або геометрії стента.

- Після використання продукт може бути потенційно біологічно небезпечним. Повинна бути проведена обробка та утилізація продуктів відповідно до прийнятої медичної практики, застосованих місцевих законів і правил. Alvimedica не несе відповідальності за обробку та утилізацію продуктів.

#### МІРИ БЕЗПЕКИ ПРИ МРТ

Неклінічні іспити показали, що стент сумісний з МРТ. Пацієнти можуть бути безпечно проскановані при наступних умовах:

- Статичне магнітне поле 1,5-тесла (1,5 Тл) або 3,0-тесла (3,0 Тл).
- Максимальний просторовий градієнт поля менше або дорівнює 10 Тл/м.
- Нормальний робочий режим: Максимальний питомий коефіцієнт поглинання всього тіла складає:
  - 2,0 Вт/кг для 15-хвилинного сканування при нормальному робочому режимі при 1,5 Тл.
  - 2,0 Вт/кг для 15-хвилинного сканування при нормальному робочому режимі при 3,0 Тл.

#### Високочастотне нагрівання при 3,0 Тл.

У клінічних випробуваннях зі збудженням тіла котушки стент отримав підвищення різниці температур в 1,3 °С при впливі максимальної питомої швидкості поглинання 3,4 Вт/кг протягом 15-хвилинного сканування в системі 3,0 Тл MP (Siemens Trio, програмне забезпечення SYNGO MR A30 4VA30A, Мюнхен, Німеччина). Вимірювання максимальної питомої швидкості поглинання і спостережуване нагрівання вказують, що максимальна питома швидкість поглинання 2,0 Вт/кг, як очікується, викличе локалізоване підвищення температури менш 1,0 °С.

#### Високочастотне нагрівання при 1,5 Тл.

У клінічних випробуваннях зі збудженням тіла котушки стент отримав підвищення різниці температур в 1,1 °С при впливі максимальної питомої швидкості поглинання 1,4 Вт/кг протягом 15-хвилинного сканування в системі 1,5 Тл MP (Siemens Espree програмне забезпечення Syngo MR B17, Мюнхен, Німеччина). Вимірювання максимальної питомої швидкості поглинання і спостережуване нагрівання вказують, що максимальна питома швидкість поглинання 2,0 Вт/кг, як очікується, викличе локалізоване підвищення температури менш 2,0 °С.

#### Попередження: Поведінка при височастотному нагріванні

не змінюється при статичному полі. Пристрої, які не мають детектисемим нагріванням при одній напруженості поля, можуть проявляти високі значення локального нагрівання при іншій напруженості поля.

#### Артефакти МРТ

Якщо зображення МРТ може бути порушена, якщо область інтересу збігається або розташована відносно близько до положення пристрою, і може бути необхідно оптимізувати параметри МРТ. Форма очікуваних артефактів відповідає приблизному контуру пристрою, і розширена в радіальному напрямку до 0,8 см від імплантату. Коли пристрій відображається з послідовностями, передбаченими в стандарті, просвіт стента не може бути візуалізований.

#### ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ

##### Механізм дії

Рапаміцин може виступати в якості цитостатичного агенту,

блокуючи проліферацію клітин на ранньому етапі клітинного циклу (фаза G1) і повертаючи клітини в стан спокою. Рапаміцин в першу чергу пов'язує циклофілін FKBP12, і цей комплекс зв'язує і інгібує функцію мішені рапаміцину в клітинах ссавців, сервину тронінікнази володіє такими ролями, як клітинний ріст, проліферація і виживання. Мішень рапаміцину в клітинах ссавців діє в якості центрального контролера, що регулює ініціацію трансляції за допомогою еукаріотичного фактора ініціації 4E і шляху рибосомної p70 S6 кінази.

#### Метаболізм

Рапаміцин широко метаболізується печінковою системою CYP3A4 і також є субстратом для р-глікопротеїнового насоса кишкової стінки. Кліренс рапаміцину залежить від обох цих шляхів, і проявляє широку варіабельність між пацієнтами. Більшість з семи метаболітів утворюються за допомогою O-деметилування або гідроксидування. Метаболіти становлять менше 10% від імносупресантної активності рапаміцину. Ці метаболіти виводяться з жовчю і калом. Період напіворозпаду рапаміцину знаходиться в діапазоні від 57-62 годин, що робить можливою одноразове денне дозування. Фармакологічні дослідження показали, що рівні в плазмі вище 15 нг/мл легко досяжні і добре переносяться у пацієнтів, які отримували рапаміцин. Проте, оскільки рапаміцин є дуже ліпідорозчинним, лікарська речовина майже не звільнюється в кровообіг під час розміщення стенту в місці пошкодження, і після імплантації стенту градієнтна дифузія сприяє десорбції в тканину, знову обмежуючи кількість циркулюючого вільного рапаміцину.

#### Взаємодії препаратів після перорального прийому рапаміцину

Дослідження взаємодії препаратів з системою доставки коронарного стента CORACTO™, що виділяє рапаміцин, не проводилися. Рапаміцин широко метаболізується цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) в стінці кишечника і печінки, і піддається відтоку з ентеротичив тонкої кишки P-глікопротеїном (P-GP). Таким чином, поглинання і подальше усунення системою поглиненого рапаміцину може залежати від ліків, які впливають на ці білки. Інгібітори CYP3A4 і P-GP можуть збільшити рівні рапаміцину, в той час як індуктори CYP3A4 і P-GP можуть знижувати рівні рапаміцину. Фармакокінетичні взаємодії між орально застосовуваним рапаміцином і одночасно-принятими препаратами обговорюються нижче. Дослідження взаємодії з іншими препаратами крім описаних нижче, не проводилися.

#### • Кетоназол

Прийом численних доз кетоназолу суттєво впливає на швидкість і ступінь абсорбції та вплив рапаміцину після перорального введення рапаміцину, що знайшло відображення в збільшенні  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  та AUC в 4,3 рази, на 38%, та 10,9-кратному розмірі відповідно. Однак кінцевий період напіввиведення рапаміцину не змінився. Одноразова доза рапаміцину не впливає на стаціонарні 12-годинні концентрації кетоназолу плазми. Рекомендується пероральний прийом розчину і таблеток не поєднувати з кетоназолом.

#### • Рифампін

Попередня обробка 14 здорових добровольців декількома дозами рифампіна, 600 мг на день протягом 14 днів з подальшою однією дозою 20 мг рапаміцину, значно збільшила кліренс пероральної дози рапаміцину в 5,5 рази (діапазон = від 2,8 до 10), який являє собою середнє зменшення в AUC і  $C_{max}$  приблизно на 82% і 71% відповідно. Для пацієнтів, яким прописаний рифампін, повинні бути розглянуті альтернативні терапевтичні агенти з більш низьким індукційним потенціалом ферменту.

#### • Дилтіазем

Одноразовий пероральний прийом 10 мг рапаміцину і пероральний прийом 120 мг розчину дилтіазему 18 здоровими добровольцями істотно впливає на біодоступність рапаміцину. Рапаміцин  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  та AUC були збільшені відповідно в 1,4-, 1,3-, та 1,6 рази. Рапаміцин не впливає на фармакокінетику як дилтіазему, так і його метаболітів десацетілділітазема і десметілділітазема.

#### • Циклоспорін

Одноразові фармакокінетичні взаємодії між циклоспорином і рапаміцином були досліджені для двох пероральних препаратів рапаміцину в дослідженнях з використанням 24 здорових добровольців. У порівнянні з результатами, отриманими при пероральному введенні тільки рапаміцину, пероральне введення 10 мг рапаміцину через 4 години після одноразової дози 300 мг циклоспориноу в м'яких желатинових капсулах збільшило середню концентрацію рапаміцину в сечі на 33% і 80%, і збільшило середнє  $C_{max}$  рапаміцину на 33% до 58%, залежно від складу сиролімуму. Період напіворозпаду рапаміцину не був істотно змінений. Середня концентрація циклоспориноу в сечі і середнє  $St_{aax}$  істотно не змінювалися.

#### • Препарати, які можна приймати без обмеження дозування

Клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії між препаратами в дослідженнях препаратів, перерахованих нижче в поєднанні з пероральним введенням рапаміцину, не спостерігалися. Рапаміцин і ці препарати можуть бути введені спільно, без обмеження дозування.

- Ацикловір
- Дігоскін
- Глібурид
- Ніфедіпін
- Норгестрел/етиніпестрадіол
- Преднізолон
- Сульфаметоксазол/триметопрім

#### • Взаємодії з іншими препаратами

Препарати, які можуть збільшувати концентрацію рапаміцину в крові, включають в себе:

- Блокатори кальцевих каналів: нікарділін, верапаміл
- Протигрибкові препарати: клотримазол, флуконазол, ітраконазол
- Макролідні антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин, тролеандоміцин
- Гастроінтестинальні прокінетики: цизаприд, метоклопрамід
- Інші препарати: бромокріптин, циметидін, даназол, інгібітор протеази ВІЛ (наприклад, ритонавір, індинавір)

Препарати, які можуть знизити рівень рапаміцину в крові, включають в себе:

- Антикоагулянти: карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн
- Антибіотики: рифабутин, рифапентин

Ці списки не є вичерпними.

Слід проявляти обережність, коли препарати або інші речовини, які метаболізуються CYP3A4, вводять одночасно з імплантатом стентів CORACTO™.

#### • Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік знижує CYP3A4-опосередкований метаболізм рапаміцину.

#### • Лікарські засоби на основі трав:

Звіробій (Hypericum perforatum) індукуює CYP3A4 і P-глікопротеїн. Оскільки рапаміцин є субстратом для цитохрому CYP3A4 і P-глікопротеїну, є ймовірність того, що використання звіробою у пацієнтів, які отримують стенти CORACTO™, може призвести до зниження рівня рапаміцину.

#### • Щеплення

Імунодепресанти можуть вплинути на відповідь на вакцинацію. Тому щеплення можуть бути менш ефективними протягом деякого часу після отримання стентів CORACTO™. Слід уникати використання живих вакцин; живі вакцини можуть включати в себе, але не обмежуватися, вакциними від кору, епідемічного паротиту, краснухи, поліомієліту, БЦЖ, жовтої лихоманки, вітряної віспи, і тифу Ty21a.

#### • Взаємодія препарату з лабораторними аналізами

Дослідження взаємодії рапаміцину при звичайних клінічних лабораторних аналізах не проводилися.

#### Мутагенез, канцерогенез та репродуктивна токсикологія

Генотоксичність, канцерогенність і репродуктивна токсичність стентів CORACTO™ не були оцінені. Тим не менш, генотоксичність, канцерогенність і репродуктивна токсичність рапаміцину були досліджені в клітинах бактерій і ссавців in vitro і у лабораторних тварин in vivo.

Рапаміцин не був генотоксичним при бактеріальному тесті Еймса на зворотну мутацію бактерій in vitro, аналізі хромосомних аберацій яйцеклітин китайського хом'ячка, аналізі прямих мутацій клітин лімфони миші, або мікроядерному тесті мишей in vivo.

Потенційні несприятливі події, пов'язані з рапаміцином (після перорального прийому):

- Аномальні функціональні тести печінки
- Анемія
- Артралгія
- Діарея
- Гіперхолестеринемія
- Реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактичного / анафілактоїдного типу
- Гіпертригліцеридемія
- Гіпокаліємія
- Інфекції
- Інтерстиціальні захворювання легень
- Лейкопенія
- Лімфома та інші злоякісні пухлини
- Тромбоцитопенія

#### ПОТЕНЦІЙНІ НЕСПРИЯТЛИВІ ПОДІЇ

- Додаткове втручання (крізькожне, хірургічне втручання (екстрене аортокоронарне шунтування)
- Алергічні реакції на антиагреганти / антикоагуляційні агенти/ контрастну речовину / матеріал стента
- Аритмія
- Тампонада серця
- Пошкодження здоров'я іншими
- Смерть
- Розсичення
- Емболія (повітря)
- Крововилив / кровотеча
- Гематома
- Інфекційні захворювання

- Інфаркт міокарда
- Ішемія міокарда
- Перфорация
- Псевдоаневризма
- Рестеноз (потрібний чи не потрібний повторний вплив)
- Емболія стента
- Емболія стента
- Інсульт
- Тромбоз
- Повна оклюзія коронарної артерії
- Спазм судин

## ІНСТРУКЦІЯ ПО ЗАСТОСУВАННЮ

Необхідні матеріали (Примітка: ці матеріали не включені в комплектацію продукту)

МАТЕРІАЛ
Відповідний напрямний катетер
Шприци 10-20 см <sup>3</sup>
Стерильний гепаринізований фізіологін
Напрямний провідник 0,014 дюйма
Стилет-катетер
Гемостатичний клапан, що обертається
Контрастна речовина, розчинена в ізотонному фізіологічному розчині у співвідношенні 1:1
Пристрій для накачування
Трьохходовий запірний кран
Відповідні антикоагуляційні та антитромбоцитарні препарати

### A. ПІДГОТОВКА

1. Огляньте упаковку продукту на предмет пошкодження упаковки та стерильності.

Примітки:

- Не використовуйте пристрій у разі порушення стерильності внутрішньої упаковки, пошкодження упаковки або неповної маркування пристрою.
- Перед початком процедури підготуйте пристрій для накачування відповідно до інструкції по застосуванню.

2. Акратно витягніть систему доставки з її захисної трубки.
3. Переконайтеся, що діаметр і довжина стента відповідають оперованого судині.

**Примітка:** Правильний підбір розмірів стента важливий для успішного стентування. Загалом розмір стента повинен бути обраний відповідно до діаметром оперованого судини і відповідати довжині поразки. Невелике перевищення розмірів стента переважніше недостатніх розмірів.

4. Обережно витягніть продукт з упаковки і уважно огляньте на наявність зламі, вигинів і будь-якого типу пошкоджень. Уникати контакту зі сторонніми поверхнями перед використанням в організмі пацієнта, щоб підтримувати стерильність продукту.
5. Орієнтуйте систему доставки стента вертикально, наконечником вниз. Огляньте продукт і переконайтеся, що стент знаходиться по центру між золотими рентгеноконтрастними маркерами.

### Примітки:

- Будь-яке пошкодження системи доставки може зменшити необхідні характеристики.
  - Не використовуйте, якщо відзначені якісь дефекти.
  - Не чіпайте і не тримайте стент, щоб запобігти пошкодження або зміщення стента.
6. Підготуйте пристрій накачування з розчином контрастної речовини.
  7. Наповніть шприц на 20 куб. см фізіологічним розчином. Обережно промийте просвіт звичайним способом.
  8. Прикріпіть пристрій для накачування до запірної крани, а потім прикріпіть запірний кран до порту для накачування. Переконайтеся, що компоненти підключені належним чином. Підготуйте пристрій для накачування відповідно до інструкцій виробника.
  9. Після доставки стента у відповідному положенні до цільового ураження відкрийте запірний кран в систему доставки і витягайте до усунення повітря з просвіту для накачування системи доставки стента, а потім відпустіть в нейтральне положення.

### Примітки:

- Не використовуйте повітря або будь-яке газоподібне середовище для надування балона.
  - Не створюйте негативний тиск у системі доставки стента перед установкою стента на цільове ураження.
10. Ця процедура (шаг 9) може бути повторена 2-3 рази до повного усунення повітря з системи доставки стента.

### Примітки:

- Та ж процедура може бути зроблена за допомогою шприца замість накачування пристрою
  - Не створюйте негативний тиск на систему пристроєм накачування, вводячи систему доставки в судину. Це може призвести до зміщення стента.
11. Переконайтесь в стабільності футляра інкубатора катетера / провідникового катетера.

### B. ПРОЦЕДУРА ДОСТАВКИ ТА УСТАНОВКИ

1. Підготовка місця доступу до судини у відповідності зі стандартною практикою кризьшкірної транспікимальної коронарної ангіопластики.
2. Ми рекомендуємо попередньо розширити ураження катетером для кризьшкірної транспікимальної коронарної ангіопластики.
3. Просуньте систему доставки стента поверх провідника (максимальний діаметр 0,014») через гемостатичний клапан. Гемостатичний клапан повинен бути повністю відкритий при введенні продукту.  
**Примітка:** Якщо ви зіткнулися з яким-небудь опором, що не прикладайте силу, так як це може призвести до пошкодження стента або зсув стента з балона. Переконайтесь, що направляючий катетер знаходиться в правильному положенні і що його кінець знаходиться в нерухомому стані.
4. Просуньте систему доставки стента під безпосереднім контролем рентгеноскопії.
5. Додайте стент навпроти місця ураження, орієнтуючись на проксимальний і дистальний рентгеноконтрастні маркери на балоні в якості точки відліку.
6. Щоб розширити стент, обережно накачайте балон до діаметра судини. Дотримуйтесь відповідного тиску накачування, вказане на маркуванні продукту. Для правильної оцінки

оптимального діаметра стента в порівнянні з діаметром судини використовуйте рентгеноскопічну візуалізацію. Оптимальне розширення і відповідний розмір необхідні, щоб стент перебував у повному контакті зі стінкою артерії.

### Примітки:

- Розширення стента можна проводити, якщо положення стента не є оптимальним. Не перевищуйте номінальний тиск розриву, як зазначено на етикетці. Надмірне і недостатнє розширення стента може призвести до ряду ускладнень.
  - Не розкривайте стент більше, ніж вказано в таблиці відповідності на етикетці.
  - Якщо відчувається який-небудь опір під час доступу до місця пошкодження, або при витяганні системи доставки після імплантації стента, вся система повинна бути вилучена як єдине ціле.
7. Затягніть обертовий гемостатичний клапан.

### C. ПРОЦЕДУРА РОЗМІЩЕННЯ ТА ВИДАЛЕННЯ

1. Спустіть балон, потягнувши на себе пристрій накачування. Дайте час, достатній для повної дефляції балона. Дефляція балона повинна бути підтверджена відсутністю контрасту в балоні.
2. Повністю відкрийте обертовий гемостатичний клапан.
3. Дуже повільно зніміть балон зі стента, підтримуючи негативний тиск, щоб м'яко змістити балон зі стента.
4. Після того, як балон повністю спущений, акуратно видаліть систему доставки з направляючого катетера під контролем рентгеноскопії, зберігаючи розташування провідника.
5. Затягніть обертовий гемостатичний клапан.  
**Примітка:** Якщо відчувається якийсь незвичайний опір при видаленні засобів доставки стента, засіб доставки і направляючий катетер повинні бути видалені як єдине ціле. Ці дії необхідні проводити під контролем прямої рентгеноскопічної візуалізації.
6. Повторіть ангіографічну візуалізацію для оцінки стентування області. Якщо стент недостатньо розширений, ретельно позиціонуйте оригінальну систему доставки або інший катетер відповідного діаметру і повторіть попередні кроки для розширення стента до необхідного діаметра.

Методи вилучення стента (використання додаткових ниток, петель та/або піцета) може призвести до додаткової травми коронарної судини та/або місця судинного доступу. Ускладнення можуть включати кровотеча, гематому або псевдоаневризму.

### УМОВИ ГАРАНТІЇ

Alvimedica гарантує, що в розробці та виробництві інструменту були застосовані розумні заходи безпеки. У зв'язку з біологічними особливостями різних людей жоден продукт не може бути на 100 % ефективним у всіх випадках. Таким чином, і оскільки Alvimedica не має ніякого контролю над умовами, при яких виріб буде використовуватися після продажу, вибором пацієнтів і методами застосування, Alvimedica відмовляється від усіх гарантій щодо продукту, явних або неявних, включаючи, без обмеження, гарантії комерційної, придатності для конкретної мети. Alvimedica, прямо або побічно, не несе відповідальності за будь-який збиток, або пошкодження, або втрати будь-якої людини в результаті неправильного використання продукту, Alvimedica не несе відповідальності, прямо або побічно, за будь-які травми, пошкодження або втрати, які можуть виникнути в результаті повторного використання або повторної стерилізації.

## NORSK

### ZAHIST INTELEKTUALNOJ VLASTNOSTI

Vsi trgovi marki, logotipi, vnaohodi, noy-xau, tehnologii, informacija, sho e vlastnosto, ta inshi prava intelektualnoy vlastnosti tshogo produktu vikliohno nalezhit Alvimedica. Alvimedica zalishas za soboyu vsi prava pred'vyajati pretenzii, perslidyvati sudovim porjadkom, domagatisi sudovogo zahistu pred sudovimi organami u razj porushenna u vidnoshenni bud'-yakogo nesancijonovanogo vikoristannya abo nepravilnogo vikoristannya intelektualnoy vlastnosti abo zворотnogo injiniringu, pov'язanogo z produktom.

### CORACTO™ RAPAMYCIN-UTLØSENDE KORONAR STENT LEVERINGSSYSTEM

Les nøye alle instruksjonene før bruk. Følg alle advarsler og forsiktighetsregler nevnt i denne veiledningen. Unnlattelse av å gjøre dette kan resultere i komplikasjoner.

#### BESKRIVELSE AV UTSTYR

##### 1. Coracto™ Rapamycin-Utløsende Koronar Stent Leveringssystem inkluderer:

CORACTO™ koronar stentsystem er et ETO-sterilisert produkt for engangsbruk som består av en ballong-ekspanderbar intrakoronar stent formontert på PTCA ballong rask-utvekslende (MonoRail) leveringssystem. Stenten er produsert av 316LVM rustfritt stål av medisinsk kvalitet. Stentene er tilgjengelig i flere lengder inkludert 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm og kan utvides til forskjellige diametre inkludert 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm, og 4,0 mm. Den maksimale diameter på førerledningen egnet for bruk med systemet er 0,014 ". Stent-belegget er sammensatt av den aktive bestanddelen rapamycin og den inaktive bestanddelen PLGA, en kopolymer av poly (D, L-melkesyre-ko-glykol-syre i forholdet 50:50). Stoffets innhold: 1,7 mikrogram rapamycin / mm2 total stent overflaten.

Stentens indre diameter (mm)	Stent lengde (mm)	Minimal styrende kateter kompatibilitet ID	Nominell trykk (atm)	Nominell eksplosjon trykk (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

#### 2. Stoffets komponentbeskrivelse

Rapamycin er et makrocyclisk lakton-produkt av jordbakterien *Streptomyces hygroscopicus*. Dens molekylformel er C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> og dets molekylvekt er 914,2g/mol. Det kjemiske navnet for rapamycin er (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxazacyclohentacontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### LEVERINGSFORM

Coracto™ Rapamycin-utløsende koronar stent leveringssystem leveres med enkel bruksanvisning (IFU) i hver emballasjeboks.

**Steril.** Denne enheten er sterilisert med etylenoksid. Den ytre folieposen er kun ment for å gi beskyttelse mot lys og fuktighet (en liten papirpakke inneholdende tørkemiddel (silikagel) er inkludert for absorpsjon av gjenværende fuktighet). Innholdet i den sterile emballasje plassert på innsiden av folieposen er steril. Kast silikagel-posen sammen med emballasjen.

**Engangsbruk:** Denne enheten er kun til engangsbruk. Må ikke resteriliseres. Må ikke brukes hvis pakken er åpnet eller skadet.

**Oppbevaring:** Oppbevares på et tørt, mørkt og kjølig sted. Beskytt mot lys. Ikke fjern esken før den er klar til bruk Oppbevares ved 25 ° C; avviki temperatur: 10-30 ° C.

### INDIKASJONER

Pasienter som har symptomatisk iskermisk hjertesykdom assosiert med stenotiske eller restenotiske lesjoner (≤30 mm) i koronararteriene (med en referansebeholder med diameter på 2,5 mm til 4,0 mm), og som er klar for PTCA (perkutan koronar intervensjon)-prosedyrer.

### KONTRAINDIKASJONER

- Pasienter som gjennomgår antiblodplate og/eller antikoagulasjonsbehandling er kontraindisert.
- Pasienter som anses for å ha en lesjon som hindrer fullstendig infasjon på en angioplastikkballong eller riktig plassering av stent eller leveringssystem.
- Pasienter med overfølsomhet eller kontraindikasjon til sirolimus (rapamycin) eller strukturelt-relaterte forbindelser zotarolimus, everolimus, takrolimus, eller tilsvarende medikamenter, eller en hvilken som helst analog eller derivat
- Pasienter med kjent allergi mot metall eller kontrastmidler.

### ADVARSLER

- Produktet skal bare brukes av erfarne leger som har fått tilstrekkelig opplæring for perkutan koronar intervensjon-teknikker.
- Prosedyren skal kun utføres på sykehus hvor akutt koronar bypasskirurgi kan raskt utføres i tilfelle av potensielt skadelige eller livstruende komplikasjoner.
- Forstandig utvalg av pasienter er nødvendig i tilfelle av trombose, vaskulære komplikasjoner og/eller blødninger risiko.
- Før bruk av produktet, må du lese alle instruksjoner grundig før prosedyren utføres.
- Ikke bruk produktet etter integriteten til den sterile emballasjen har blitt kompromittert eller hvis enheten virker skadet eller bøyd.
- Ikke bruk produktet etter utløpsdato.
- Ikke gjenbruk, re-prosesser eller resteriliser produktet. Dette vil påvirke produktets ytelse. Produktet er ikke ment til å tåle påkjenninger av gjenbruk. Rengjøring eller re-prosessering av kateterets komponenter som utsettes for biologisk materiale kan resultere i uønsket virkning ved gjenbruk.
- Egnert antikoagulantia og/eller antiblodplatebehandling bør brukes på pasientene. Ved upassende medisinsk behandling, kan sentrombose oppstå.
- Ved implantering av overlappende stenter, bruk stenter av samme materiale for å hindre muligheten for korrosjon.
- Personer som er allergiske mot rustfritt stål kan få en allergisk reaksjon på dette implantatet.
- Skulle noen motstand merkes på ethvert tidspunkt i løpet av enten lesjon, innføring eller fjerning av leveringssystem post-stentimplantering, må hele systemet fjernes som en enkelt enhet.
- CORACTO™ Stent når sin nominelle utvidete diameter når leveringssystemets ballong blåses opp ved et trykk på 8 bar. Leveringssystemets ballong bør ikke være oppblåst ved trykk så høyt at stenten utvides med mer enn den tiltenkte diameter eller ved trykk som overstiger det forhåndsbestemte maksimaltrykk.
- Etter bruk dette produktet kan være potensielt smittefarlig . Håndtering og avfallshåndtering av produktene skal være i samsvar med akseptert medisinsk praksis og gjeldende lokale lover og forskrifter. Alvimedica er ikke ansvarlig for farer og / eller andre problemer som kan oppstå ved feil bruk og / eller salg av produktene.

### FORHOLDSREGLER

- Ikke fjern stent fra leveringssystemet. Dette stent kan ikke fjernes og plasseres på et annet ballongkateter for anvendelse.
- Ved eventuelle vansker med lesbarheten av etiketten som påvirker riktig identifikasjon av produktet, anbefales det ikke å bruke enheten.

- Ikke utsett for lys i overdreven mengde av tid.
- Hold produktet på et kjølig, tørt og mørkt sted.
- Ikke overskrid Nominell Eksplosjon Trykk (RBP) som er angitt på etiketten når du blåser opp ballongen. Dette kan føre til alvorlige komplikasjoner som disseksjon, perforering, skade på indre organer, trombose, myokardisk iskemi, ytterligere kirurgiske inngrep, myokardialt infarkt, arytmi, stent emboli, total okklusjon av koronar arterie og død.
- Ikke ekspander stenten hvis den ikke er korrekt plassert i beholderen.
- Ufullstendig utvidelse av stent kan føre til komplikasjoner ved medisinske prosedyrer som resulterer i pasientskade.
- Ikke fjern stent fra leveringssystem ettersom fjerning kan skade stent og / eller føre til stent embolisering. Koronar stent leveringssystemet brukes som en enkelt enhet.
- Aldri utsett eller trekk apparatet mot ukjent motstand, da dette kan føre til traumer av vev eller skade på enheten. Hvis uvanlig motstand føles når som helst under lesjon tilgang før stent implementering, bør stenten system og føringskateteret fjernes som en enkelt enhet.
- Sørg for at ballongen er helt deflatert før uttak av ballongkateter fra behandlingsområdet. Hele prosedyren skal utføres under høykvalitets gjennomlysning avbildning. Hvis stent plassering ikke kan verifiseres, ikke ekspander stenten.
- Under prosedyren passende antikoagulerende og koronar vasodilator behandling må gis til pasienten etter behov. Antikoagulantia bør gis i henhold til gjeldende medisinske retningslinjer og fortsettes i en periode som bestemmes av legen etter inngrepet.
- Plassering av stenten har potensial til å kompromittere sidegrens åpenhet.
- Ved behandling av flere lesjoner, den distale lesjon skal stentes først, etterfulgt av stenting av den proksimale lesjon Denne teknikk reduserer behovet for å krysse den proksimale stenten ved plassering av den distale stenten og reduserer endringene for løsning.
- Ikke bruk luft eller gassmedium å blåse opp ballongen.
- Ikke bruk kontrasterende materialer som Ethiodol eller Lipiodol.
- Ikke utsett leveringssystem for organiske løsemidler (dvs. alkohol, etc.)
- Det anbefales å fjerne peel-off label for sporbarhets formål før du kaster ut emballasjen.
- Vær forsiktig når du krysser en nylig utplassert stent med en intravaskulær ultralyd (IVUS), en koronar føringstråd eller en ballong kateter for å unngå å forstyrre stent plassering, motstand og / eller geometri.
- Etter bruk dette produktet kan være potensielt smittefarlig . Håndtering og avfallshåndtering av produktene skal være i samsvar med akseptert medisinsk praksis og gjeldende lokale lover og forskrifter. Håndtering og avfallshåndtering av produktene er ikke ansvar av Alvimedica.

#### MRI SIKKERHET

Ikke-klinisk testing har vist at Stent er Passende for MR. Pasienter kan skannes trygt under følgende forutsetninger:

- Statisk magnetfelt over 1,5 Tesla (1,5T) eller 3,0-Tesla (3,0T).
- Maksimal spatialgradient felt mindre enn eller lik 10T / m.
- Normal driftsmodus: Maksimal spesifikk absorpsjonsmengde for hele kroppen (SAR):
- 2,0 W / kg i 15 minutter med skanning på normal driftsmodus ved 1,5T.
- 2,0 W / kg i 15 minutter med skanning på normal driftsmodus ved 3,0T.

#### 3,0 T RF Oppvarming

I ikke-klinisk testing med kroppsspole magnetisering, produserte Stenten en maksimal differensial temperaturøkning på 1.3°C ved utsetting for en maksimal spesifikk absorpsjonsmengde (SAR) på 3,4 W / kg i 15 minutter med skanning i en 3,0T MR system (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A programvare, München, Tyskland). Skalering av SAR og observert oppvarming indikerer at SAR på 2,0 W / kg ville forventes å gi en lokal temperaturøkning på mindre enn 1,0 ° C.

#### 1,5 T RF Oppvarming

I ikke-klinisk testing med kroppsspole magnetisering, produserte Stenten en maksimal differensial temperaturøkning på 1,1°C ved utsetting for en maksimal spesifikk absorpsjonsmengde (SAR) på 1,4 W / kg i 15 minutter med skanning i en 1,5T MR system (Siemens Trio, SYNGO MR B17 programvare, München, Tyskland). Skalering av SAR og observert oppvarming indikerer at SAR på 2,0 W / kg ville forventes å gi en lokal temperaturøkning på mindre enn 2,0 ° C.

**OBS:** Endring i RF-oppvarming detekteres ikke med statisk feltstyrke. Enheter som ikke fremviser detekterbar oppvarming ved en feltstyrke kan oppvise høye verdier av lokal oppvarming ved en annen feltstyrke.

#### MR Bilde

MR-bildekvaliteten kan bli nedsatt hvis området av interesse er den samme eller relativt nær posisjonen av stent, og det kan være nødvendig å optimalisere MR avbildning-parametre. Formen av de forventede gjenstander følger den omtrentlige kontur av stent og forlenges radielt opp til 0,8 cm fra implantatet. Når enheten er avbildet med sekvensene som er foreskrevet i standarden, kan stentens hulrom ikke bli visualisert.

#### LEGEMIDDEL INFORMASJON

##### Virkningsmekanisme

Rapamycin kan fungere som en cellegift, blokkere celleproliferasjon tidlig i cellyklus (G1 fase), og returnere cellene til sin hviletilstand. Rapamycin først binder en cyklofilin FKBP12, og dette kompleksket binder og hemmer funksjonen av mTOR (mekanismene utgjør mindre av rapamycin), en serin treoninkinase som har ansvar for cellevekst, spredning og overlevelse. mTOR fungerer som en sentral styreenhet som regulerer initieringssettet gjennom eukariotisk initieringsfaktor 4E, og ribosomal S6 p70 kinase prosess.

##### Metabolisme

Rapamycin metaboliseres i stor grad av CYP3A4-systemet, og er også et substrat i p-glykoprotein pumpe i tarmveggen. Avklaringen av rapamycin er påvirket av begge disse mekanismene og viser bred variasjon blant pasienter. De fleste av de syv metabolitter dannes via O-demetylering eller hydroksylering. Metabolittene utgjør mindre enn 10% av den immunosuppressive aktivitet av rapamycin. Disse metabolittene utskilles i galle og avføring. Halveringstiden av rapamycin varierer fra 57-62 timer, noe som gjør daglig engangsdosering mulig. Farmakologiske studier har vist at plasmanivåer over 15 ng / mL er lett oppnåelig, og ble godt tolerert hos pasienter behandlet med rapamycin. Imidlertid, siden rapamycin er meget lipiddoppløselig, er det nesten ingen legemiddel frigjørelse i blodstrømmen i løpet av stenting ved lesjon området samt etter innsettelse av stent, noe som begrenstiger diffusjon gradientluring i vev, og igjen begrenser mengdene av fri sirkulerende rapamycin.

##### Legemiddelinteraksjoner ved oral bruk av Rapamycin

Interaksjonsstudier er ikke utført med CORACTO™ Rapamycin-utløsende koronar stent leveringssystem. Rapamycin metaboliseres i stor grad via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) i tarmveggen og leveren og gjennomgår utstrømning ved hjelp av enterocytter i tyntarmen

av P-glykoprotein (P-gp). Derfor kan absorpsjon og etterfølgende eliminasjon av systematisk absorbert rapamycin være påvirket av medikamenter som påvirker disse proteinene. Inhibitorer CYP3A4 og P-gp kan øke rapamycin-nivåer, mens induktorer av CYP3A4 og P-gp kan redusere rapamycin-nivåer. Farmakokinetisk interaksjon mellom oralt anvendt rapamycin og samtidig anvendte legemidler er omtalt nedenfor. Interaksjonsstudier er ikke utført med andre enn de som er beskrevet nedenfor legemidler.

##### • Ketoconazole

Gjentatte doser av ketokonazol betydelig påvirker hastigheten og graden av absorpsjon og eksponering av Rapamycin etter dens oral anvendelse, noe som reflekteres i økninger av rapamycins følgende egenskaper:

Cmax, tmax, og AUC i 4,3 ganger, 38%, og 10,9 ganger, henholdsvis. Imidlertid grenseverdi t1 / 2 av rapamycin ble ikke endret. Enkeltdose rapamycin påvirket ikke jevn-tilstand av 12-timers plasma ketokonazol konsentrasjoner. Det anbefales at rapamycin mikstur og muntlig tabletter bør ikke anvendes sammen med ketokonazol.

##### • Rifampin

Forbehandling av 14 friske frivillige med flere doser av rifampin, 600 mg daglig i 14 dager, etterfulgt av en enkelt 20 mg dose av rapamycin, øker kraftig rapamycin oral-dose avklaring med 5,5 ganger (område = 2,8 til 10), som representerer en betydelig reduksjon i AUC og Cmax på ca 82% og 71%, henholdsvis. Hos pasienter hvor rifampin er indisert, bør alternative legemidler med lavere enzyminduserende potensiale vurderes.

##### • Diltiazem

Den samtidige orale anvendelse av 10 mg av en rapamycin muntlig oppløsning og 120 mg diltiazem for 18 friske frivillige påvirket i betydelig grad biotilgjengeligheten av rapamycin. Rapamycin Cmax, tmax, og AUC økte i 1,4, 1,3 og 1,6 ganger, henholdsvis. Rapamycin påvirket ikke farmakokinetikken til enten diltiazem eller dets metabolitter desacetyldiltiazem og desmetyldiltiazem.

##### • Cyclosporin

Enkeltdose av farmakokinetiske interaksjoner mellom ciklosporin og rapamycin ble undersøkt for to rapamycin orale formuleringer i studier med 24 friske frivillige. Sammenlignet med de resultater som ble oppnådd når oral rapamycin ble anvendt alene, oral anvendelse av 10 mg rapamycin 4 timer etter en enkelt dose på 300 mg cyclosporin i myke gelatinkapsler øket betydelig rapamycin AUC med 33% til 80% og økte gjennomsnittlig rapamycin Cmax med 33% til 58%, avhengig av sirolimus formuleringen. Halveringstiden av rapamycin ble ikke betydelig påvirket. Cyclosporin-gjennomsnittlig AUC og Cmax ble ikke betydelig påvirket.

##### • Legemidler som kan anvendes samtidig uten dosejustering

Klinisk signifikante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner ble ikke observert i studier av legemidler som er oppført nedenfor sammen med oralt anvendt rapamycin. Rapamycin og disse legemidlene kan gis samtidig uten dosejustering.

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

#### • Andre legemiddelinteraksjoner

Legemidler som kan øke rapamycin blodkonsentrasjoner inkluderer:

- Kalsiumblokkere: nicardipin, verapamil
- Soppmidler: klotrimazol, flukonazol, itraconazol
- Makrolidantibiotika: klaritromycin, erytromycin, troleandomycin
- Gastrointestinale prokinetika: cisaprid, metoklopramid
- Andre legemidler: bromokriptin, cimetidin, danazol, HIV-proteasehemmere (f.eks ritonavir, indinavir)

Legemidler som kan redusere rapamycin nivåer inkluderer:

- Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- Antibiotika: rifabutin, rifapentin

Disse listene er ikke uttømmende.

Forsiktighet bør utvises når legemidler eller andre stoffer som metaboliseres via CYP3A4 anvendes samtidig med bruk av CORACTO™ Stents.

#### • Grapefruktjuice:

Grapefruktjuice reduserer CYP3A4-medierte metabolisme av rapamycin.

#### • Urtepreparater:

Johannesurt (*Hypericum perforatum*) inducerer CYP3A4 og P-glykoprotein. Ettersom rapamycin er et substrat for både cytokrom CYP3A4 og P-glykoprotein, er det mulighet for at bruk av johannesurt hos pasienter som bruker CORACTO™ Stents kan resultere i reduserte rapamycin nivåer.

#### • Vaksinasjon

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner. Vaksinasjoner kan derfor være mindre effektiv i noen tid etter å ha mottatt en CORACTO™ Stent. Bruk av levende vaksiner bør unngås; levende vaksiner kan omfatte, men er ikke begrenset til, de som for meslinger, kusma, røde hunder, oral polio, BCG, gul feber, vannkopper, og TY21a tyfus.

#### • Legemiddellaboratorietest interaksjoner

Det har ikke vært noen studier på interaksjoner av rapamycin i vanlig anvendte kliniske laboratorietester.

#### Mutagenese, Kreftfremkallende og Reproduksjons toksikologi

Gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksikitet av CORACTO™ Stents har ikke blitt evaluert. Men gentoksisitet, karsinogenitet, og reproduksjonstoksikitet av rapamycin har blitt undersøkt i bakterie- og pattedyrceller i laboratoriet og på forsøksdyr i vivo.

Rapamycin var ikke gentoksisk i in vitro bakteriell reversmutasjonsforsøk, den kinesiske hamster eggstokk celle kromosomaberrasjon analysen, muselymfom celle mutasjonsanalyse, eller in vivo mus mikrokjerne analysen.

Potensielle bivirkninger relatert til Rapamycin (etter oral anvendelse):

- Unormale leverfunksjonstester
- Anemi
- Arthralgier
- Diaré
- Hyperkolesterolemi
- Overfølsomhet, inkludert anafylaktisk / anafylaktoide reaksjoner
- Hypertriglyseridemi
- Hypokalemi
- Infeksjoner
- Interstitiell lungesykdom

- Leukopeni
- Lymfom og andre kreftformer
- Trombocytopeni

#### MULIGE BIVIRKNINGER

- Tilleggs intervensjon (Perkutan, kirurgisk intervensjon (Akutt CABG))
- Allergiske eller legemiddel reaksjoner til antitidplatemidler / antikoagulerende midler / kontrastmiddel / stent materiale
- Arytmi
- Hjertetamponade
- Skader på friske organer
- Død
- Disseksjon
- Emboli (luft)
- Blødning / blødning
- Hematom
- Infeksjon
- Hjerteinfarkt
- Myokardiskemier
- Perforasjon
- Pseudoaneurisme
- Restenose (Krever og / eller som ikke krever re-intervensjon)
- Stent emboli
- Stent trombose (inkludert sent og veldig sent)
- Hjerneslag
- Trombose
- Total okklusjon av koronar arterier
- Spasmer

#### BRUKSANVISNING

Materialer kreves (Obs: Disse materialene er ikke inkludert i pakken av produktet)

MATERIALER
Passende føringskateter
10-20 cc sprøyter
Steril heparinisert saltløsning
0,014" føringsstråd
innførings slire
Roterende hemostatisk ventil
Kontrast fortynt 1: 1 med fysiologisk saltvann
Inflasjon enhet
Treveis stoppekran
Passende antikoagulasjon og platehemmende medisiner

#### A. FORBEREDELSE

1. Undersøk pakken av produktet mot skade av emballasjen og steriliseringsbarriere.

#### Merknader:

- Ikke bruk enheten i tilfelle indre pakke sterilisert er kompromittert, er pakken skadet eller merking enheten er ufullstendig.
- Før du starter prosedyren, forberede inflasjons enhet i henhold til bruksanvisningen.

2. Fjern forsiktig leveringssystemet ut av beskyttelseslangen.
3. Påse at diameteren og lengden av stenten er hensiktsmessig i henhold til den behandlede fartøyet.

**Merk:** Riktig stent dimensjonering er viktig for vellykket stenting. Generelt stent størrelse bør velges for å samsvare med diameteren av referansebeholder, og for å svare til lengden av lesjonen. Svakt stent overdimensjonering er å foretrekke for understørelse.

4. Forsiktig fjerne produktet fra emballasjen og nøye inspisere for knekk, bøy og alle typer skader. Unngå kontakt med eventuelle fremmede overflater før bruk i pasienten for å opprettholde sterilitet av produktet.
5. Med spissen ned, orienter stent leveringssystem vertikalt. Undersøke produktet og kontroller at stenten er sentrert mellom radioopake gule markører.

#### Merknader:

- Enhver skade på levering system kan redusere de ønskede ytelse egenskaper.
  - Må ikke brukes hvis noen feil blir notert.
  - Ikke berør eller håndter stent for å hindre stent skade eller stent forskyving.
6. Forbered inflasjon enhet med fortynt kontrastmiddel.
  7. Fyll 20 cc sprøyte med saltløsning. Spyl nøye styretråden hulrommet i en rutinemessig måte.
  8. Fest inflasjonsenheden til en stoppekran, og deretter koble stoppekran til inflasjonsport. Sørg for at komponentene er koblet sammen på riktig måte. Forbered inflasjonsenheden i samsvar med produsentens instruksjoner.
  9. Etter å ha levert stent i riktig posisjon mot lesjon åpne stoppekranen til leveringssystemet og trekke negativt til de-lufting av inflasjons hulrom av leveringssystemet og sett så i nøytral posisjon.

#### Merknader:

- Ikke bruk luft eller gassmedium å blåse opp ballongen.
  - Ikke trekk negativt press på stent leveringssystemet før du plasserer stent i ønskelig lesjon.
10. Denne fremgangsmåten (trinn 9) kan gjentas 2 til 3 ganger til fullstendig de-lufting av stent leveringssystemet.

#### Merknader:

- Den samme prosedyren kan gjøres med en sprøyte i stedet for inflasjon anordningen
  - Anvend ikke negativt press på systemet med inflasjonsenheden mens innfører leveringssystemet til beholderen. Dette kan føre til stent løsning.
11. Sikre stabilitet av kateter slire innførings / førings kateter.

#### B. PROSEDYRE AV INNFØRING OG ANVENDELSE

1. Forbered vaskulær tilgangsområdet i henhold til standard PTCA praksis.
2. Det anbefales sterkt å forhånds strekke lesjon med PTCA kateter.
3. Fremme stent leveringssystem over styretråden (maks. diam. 0,014 ") gjennom hemostatisk ventilen. Hemostatisk ventil bør være helt åpen når produktet innføres.  
**Merk:** Hvis du støter på noen motstand, ikke tving passasjen, da dette kan føre til stent skade eller at stent løsner fra ballongen. Sørg for at det styrende kateteret er i riktig posisjon, og at spissen står stille.
4. Fremme stent leveringssystemet under direkte fluoroskopisk visualisering.
5. Plassere stenten over lesjonen ved hjelp av de proksimale og

## LIETUVA

### CORACTO™ RAPAMICINĄ IŠSKIRIANTI KORONARINIO STENTO ĮVEDIMO SISTEMA

Prieš pradėdami naudotis, atidžiai perskaitykite visas instrukcijas. Laikykites visų įspėjimų ir atsargumo priemonių, esančių šioje instrukcijoje. To nepadarę, galite sukelti komplikacijų.

#### PRIETAISO APRAŠYMAS

##### 1. Coracto™ rapamiciną išskirianti koronarinio stento įvedimo sistema apima:

CORACTO™ koronarinio stento sistema yra sterilizuota etileno oksido dujomis (EtO). Tai vienkartinio naudojimo sistema, kurią sudaro balionėliu išskleidžiamas intrakoronarinis stentas, iš anksto sumontuotas ant PTCA greito keitimo balionėlio (MonoRail) įvedimo sistemos. Stentas yra pagamintas iš 316LVM medicininės rūšies nerūdijančio plieno. Stentai galimi šių dydžių: 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm ir gali būti išplėsti iki šių diametrų: 2.5 mm, 2.75 mm, 3.0 mm, 3.5 mm, ir 4.0 mm. Didžiausias vielutės diametras tinkamas naudoti su sistema yra 0.014". Stento dangą yra sudaryta iš aktyvių ingredientų rapamicino ir neaktyvaus ingredientą PLGA, iš poli (D,L-pieno-ko-glikolio rūgšties kopolimero-in santykio 50:50. Vaisto dozė yra 1,7 µg rapamicino/mm2 visam stento paviršiumi.

Stento vidinis diametras (mm)	Stento ilgis (mm)	Minimalus kateterio vedimo suderinamumo ID	Nominalus slėgis (atm)	Nominalus trūkimo slėgis (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16

##### 2. Vaistų komponento aprašymas

Rapamicinas yra makrociklinio laktono produktas dirvožemio bakterijų streptomycetes hygroscopicus. Jo molekulinė formulė yra C<sub>51</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>13</sub>, o jo molekulinė masė is 914.2g/mol. Cheminis rapamicino pavadinimas yra (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentracintone-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### GAMINIO PAKUOTĖS TURINYS

Kiekvienoje Coracto™ rapamiciną išskiriančioje koronarinio stento įvedimo sistemoje yra atskira naudojimo instrukcija (IFU).

**Sterilus:** Šis prietaisas sterilizuotas etileno oksidu. Išorinis folijos maišelis yra skirtas tik apsaugai nuo šviesos ir drėgmės (mažas popieriaus paketas su džiovinimo medžiaga (silikagelis) yra įdėtas, kad sugertų likusią drėgmę). Folijos maišelio viduje esančio paketo turinys yra sterilus. Išmeskite silikagelio maišelį kartu su pakuote.

**Tik vienkartiniam naudojimui:** Šis prietaisas skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Nesterilizuokite pakartotinai. Nenaudokite, jei pakuotė yra atvira ar pažeista.

**Laikymas:** Laikyti sausoje, tamsioje ir vėsioje vietoje. Saugoti nuo šviesos. Išimkite iš pakuotės tik prieš naudojimą. Laikykite 25°C temperatūroje; nukrypti galima nuo 10-30°C.

distale radioopake markėreri p ballongen som referansepunkt.

- For å utvide stent forsiktig blås opp ballongen til målrettet diameter. Følg produktmerking for riktig luftrykk. Den fluoroskopiske visualisering under stent utvidelse bør brukes for å riktig bedømme den optimale stent diameter i forhold til beholderen. Optimal ekspansjon og riktig størrelse krever at stenten er fullstendig i kontakt med den arterielle vegg.

#### Merknader:

- Utvidelse av stenten bør ikke foretas dersom stent plassering er ikke optimal. Ikke overskrid Nominell eksplosjonstrykk som er angitt på etiketten. Stent overekspansjon og under ekspansjon kan føre til flere komplikasjoner
- Ikke utvid stent utover overholdelse diagrammet på etiketten.
- Skulle noen motstand merkes på ethvert tidspunkt i løpet av enten lesjon, innføring eller fjerning av leveringssystem post-stentimplantering, må hele systemet fjernes som en enkelt enhet.

- Stram den roterende hemostatiske ventilen.

#### C. PROSEDYRER FOR ANVENDELSE OG FJERNING

- Deflater ballongen ved å trekke i negativt retning på infasjonsenhet. Gi tilstrekkelig tid for full ballong deflasjon. Deflasjon av ballongen bør bekrefte ved fravær av kontrast innenfor ballongen.
- Åpne roterende hemostatisk ventil fullstendig.
- Meget langsomt trekk ballongen fra stenten ved å opprettholde negativt trykk for å løse forsiktig ballongen fra stenten.
- Når ballongen er blitt fullstendig tømt, forsiktig trekk leveringssystem fra styrekateteret under fluoroskopi og samtidig oppretthold styretråden på plass.
- Stram den roterende hemostatiske ventilen.

**Merk:** Hvis noen uvanlig motstand merkes ved uttak av stent, leveringssystemet og styrekateter bør fjernes som én enhet. Dette må gjøres under direkte visualisering med gjennomlysning.

- Gjenta angiografisk avbildning for å vurdere stentet området. Når stenten er under-utvidet, forsiktig plasser originalen leveringssystemet eller en annen kateter med passende diameter og gjenta trinnene over for å utvide stenten til den ønskede diameter.

Stent gjenfinningsmetoder (bruk av ekstra ledninger, snarer og / eller tang) kan føre til ytterligere skade på koronar beholder og / eller vaskulær tilgangssted. Komplikasjoner kan omfatte blødning, hematom eller pseudoaneurisme.

#### GARANTIBETINGELSER

Alvimedica garanterer at rimelig aktsomhet har blitt brukt i design og produksjon av dette instrumentet. På grunn av biologiske variasjoner mellom individer, er ikke produktet 100% effektivt i alle tilfeller. Derfor og siden Alvimedica har ingen kontroll over forholdene som produktet brukes etter salg i, utvelgelsen av pasienter og anvendelsesmetoder; Alvimedica fraskriver seg alle garantier i forhold til produktet, uttrykk eller underforstått, inkludert, men ikke begrenset til, salgbarhet, egnethet for et bestemt formål. Alvimedica er ikke direkte eller indirekte ansvarlig for eventuelle skader eller skader eller død av enhver person som følge av feil bruk av produktet, og heller ikke er Alvimedica ansvarlig, direkte eller indirekte, for noen skade, skade eller død som måtte følge av gjenbruk eller resterilisering.

#### OPPHAVSRETT BESKYTTELSE

Alle varemerker, logoer, oppfinnelser, kunnskap, teknologi, proprietær informasjon og andre immaterielle rettigheter til dette produktet utelukkende tilhører Alvimedica. Alvimedica forbeholder seg alle rettigheter til etterspørselen, saksøking, søksmål om fritak i rettsmyndighetene i tilfelle en krenkelse av uautorisert bruk eller misbruk av åndsverk eller omvendt utvikling relatert til produktet.

## INDIKACIJOS

Pacientams, kuriems diagnozuota simptominė išeminė širdies liga, susijusi su stenozuojantys arba restenozuojantys pažeidimais ( $\leq 30\text{mm}$ ) į vainikines arterijas (kai kraujagyslės skersmuo 2,5 mm-4,0 mm) ir kurie yra tinkami perkutaninėms angioplastikos (perkutaninė transliuminalinė vainikinių arterijų angioplastikos) procedūrų.

## KONTRAINDIKACIJOS

- Pacientai, kuriems antitromboticiniai ir/ar antikoagulantais terapija draudžiama.
- Pacientai teisiams turėti pažeidimas, kuris neleidžia visiškai infliacijos angioplastiniame balionu ar tinkamai įkurdinti stento arba tiekimo sistema.
- Pacientai, kurių padidėjęs jautrumas ar kontraindikacija sirolimuzui (rapamicinas) arba struktūriškai susijusių jungtinių zotanolimus, everlimuzo, takrolimuzo arba panašių vaistų, ar analoginio ar dariniiu.
- Pacientai, alergiški metalui ar kontrastinėms medžiagoms.

## ĮSPĖJIMAI

- Šis produktas turi būti naudojamas tik patyrę gydytojai, kurie buvo tinkamai apmokyti perkutaninė vainikinių arterijų procedūrą metodus.
- Procedūra turėtų būti atliekamas tik ligoninėse, kur avarinis vainikinių arterijų šuntavimo operacija gali būti greitai atliekamomis potencialiai žalingo ar gyvybei grėsmingų komplikacijų atveju.
- Protingo pasirinkimo pacientų yra būtinus tuo atveju, trombozės, kraujagyslių komplikacijų ir / ar kraujavimo rizika.
- Prieš naudojant produktą, perskaitykite visas instrukcijas naudojimo kruopščiai prieš procedūrą.
- Nenaudokite produkto, jei pažeistas sterilios pakuotės vientisumas arba jei prietaisas yra sugadintas arba sulenkintas.
- Nenaudokite gaminio pasibaigus galiojimo datai.
- Negalima pakartotinai naudoti, pakartotinai apdoroti arba pakartotinai sterilizuoti produkto. Tai turės įtakos produkto veikimui. Šis produktas negali būti pajėgus atlaikyti pakartotinio naudojimo aprkroves. Valymas arba pakartotinis perdirbamas kateterio komponentų, veikiamų biologinių medžiagų naudojimo metu gali sukelti neigiamą poveikį.
- Tinkama antikoaguliantas ir/arba antitromboticiniai vaistiniai preparatai reikėtų taikyti pacientams. Tuo atveju, netinkamo medicinos preparatai, gali atsirasti stento trombozė.
- Kai implantuoti sutampa stentai, naudokite tos pačios medžiagos stentai, siekiant užkirsti kelią metalo korozijos galimybei.
- Asmenys, alergiški nerodijancio plieno gali patirti alerginę reakciją į šią implantas.
- Jeigu kuri nors pasipriešinimas jaučiamas bet kurio patėjimo priegios ar pašalinimo pristatymo sistemos po stento implantavimo metu laiku, visa sistema turi būti pašalintas kaip vieną vieneta.
- CORACTO™ stentas pasiekia savo nominali išspil skersmuo, kai tiekimo sistema balionas pripūstos, esant 8 barų slėgiui. Tiekimo sistema balionas neturėtų būti pripūstos, esant slėgiui toks didelis, kad išsiplečia stento daugiau nei numatomo laivo spindžio skersmens arba, esant slėgiui, kurie viršija iš anksto nustatomas maksimalių slėgį.
- Po naudojimo, šis produktas gali kelti potencialų biologinį pavojų. Produktų tvarkymas ir šalinimas turėtų būti atliekamas pagal priimtus medicinos praktikos ir vietos įstatymus ir nuostatas. Alvimedica neatsako už sukeltą pavojų ir(arba) kitas problemas, kurios gali kilti dėl netinkamo naudojimo ir(arba) kitų produktų atliekų tvarkymo.

## ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Neatjunkite stentą iš tiekimo sistemos. Šis stentas negali būti pašalintas ir ant kito baliono kateterį dislokuotas.

- Tuo atveju, jei kompromisas į etiketės, kuri paveikia tinkamą gaminio identifikavimą įskaitomumo, rekomenduojama ne naudoti prietaisą.
- Nelaikykite šviesoje pernelyg ilgai.
- Laikykite produktą vėsioje, sausoje ir tamsioje vietoje.
- Neviršykite maksimalaus leistino slėgio (RBP) kaip nurodyta produkto etiketėje, kai pučiata balioną. Tai gali sukelti sunkių komplikacijų, pavyzdžiui, skrodimo, perforacija, žala intimos, trombozės, miokardo išemija, papildomos chirurginės intervencijos, miokardo infarktas, aritmija, stento embolija, bendra okliuzija vainikinės arterijos ir mirties.
- Nereikia išplėsti stentą, jei jis nėra tinkamai įvestas į kraujagyslę.
- Nebaigta plėtra stento gali sukelti procedūrų komplikacijos todėl pacientų traumas.
- Neatjunkite stentą iš jos pristatymo sistemą, pašalinimo gali sugadinti stentą ir/arba sukelti stento embolizaciją. Koronarinio stento įvedimo sistema yra naudojama kaip vienas vienetas.
- Niekada iš anksto arba atsiimti prietaisą prieš nežinoma atsparumo, nes tai gali sukelti aušinimo traumas ar įrenginio žalą. Jei neprasta pajusite pasipriešinimą bet kurio metu patėjimo priegią prieš stento įgyvendinimą, stento sistema ir pagrindiniai kateteris turi būti pašalintos kaip vieną vieneta.
- Įsitikinkite, kad balionas yra pilnai orą prieš panaikindamos baliono kateterį iš gydymo srityje. Visa procedūra turi būti atliekama pagal aukštos kokybės fluoroskopiją vaizdų. Jei stento vieta negali būti patikrintas, nereikia išplėsti stentą.
- Per procedūrą tikslinga antikoaguliantas ir vainikinių kraujagyslių terapija, turi būti numatyta, kad paciento, kiek reikia. Antikoagulantų terapija turėtų būti teikiama atsivėlgiant į dabartinių medicinos rekomendacijų ir tęsėsi tam tikrą laikotarpį, kurį nustato po procedūros gydytojas.
- Talpinimo stento turi potencialią eiti į kompromisą pusėje filialas praeinamumas.
- Gydant daugybinius pažeidimai, distalinis pažeidimą turi būti iš pradžių stentuotų, po stentavimą proksimalinės pakenkimų. Šis metodas sumažina poreikį kirsi proksimalinės stentą į vietą distalinio stento ir mažina poslinkis paketimul.
- Nenaudokite orui ar bet koks dujinis terpę išpūsti balioną.
- Nenaudokite tokių kontrastinių medžiagų kaip Ethiodol ar Lipiodol.
- Saugokite tiekimo sistema su organiniais triplikais (t.y. alkoholiniai ir t.t.).
- Rekomenduojama prieš pakuočių šalinimo pašalinti žievelės off etiketę atsekamumo tikslais.
- Reikia prižiūrėti, kirsdami naujai dislokuoti stentą su intravaskulinės ultragarasu (IVUS), vainikinių kreipiamasis laidas, ar balionas kateterį išvengti suardyti stentas, pozicijos ir/arba geometrija.
- Po naudojimo, šis produktas gali kelti potencialų biologinį pavojų. Produktų tvarkymas ir šalinimas turėtų būti atliekamas pagal priimtus medicinos praktikos ir vietos įstatymus ir nuostatas. Alvimedica neatsako už produktų tvarkymą ir šalinimą.

## MRT SAUGA

Ne klinikiniai tyrimai parodė, kad stento MRT yra sąlyginis. Pacientai gali būti nuskaitomi saugiai šiomis sąlygomis:

- Statinis magnetinis laukas 1.5-Tesla (1.5T) arba 3.0-Tesla (3.0T).
- Maksimalus erdvinio lauko gradiento mažesnis arba lygus 10T/m.
- Normalus režimas: Maksimalus visas kūnas specifinė sugerties sparta (SAR) yra:
  - 2,0 W/kg 15 minučių nuskaitymas 1.5T ne įprastu darbo režimu.
  - 2,0 W/kg 15 minučių nuskaitymas 3.0T ne įprastu darbo režimu.

## 3.0 T RF Šildymas

Ikiklinikinių bandymų su kūno ritės žadinimo stento pagamino didžiausią temperatūrų skirtumas augimas 1,3°C, kai susiduria su

didžiausia savitosios sugerties koeficiento (SAR) 3,4 W/kg, už 15 minučių nuskaitymo į 3,0T miostems (Siemens trio, SYNGO MR A30 4VA30A programinė įranga, Miunchenas, Vokietija). Pagal skalę nustatoma SAR ir stebėjo šildymas rodo, kad SAR 2,0 W/kg galima būtų tikėtis, kad derlius lokalizuota temperatūros kilimą mažiau nei 1,0 °C.

## 1.5 T RF Šildymas

Ikiklinikinių bandymų su kūno ritės žadinimo stento parengė skirtumas temperatūros kilimą 1,1 °C, kai susiduria su didžiausia konkrečios sugerties sparta (SAR) 1,4 W/kg, už 15 minučių nuskaitymo į 1.5T MR sistemos (Siemens Espree , SYNGO MR B17 programinės įrangos, Miunchenas, Vokietija). Pagal skalę nustatoma SAR ir stebėjo šildymas rodo, kad SAR 2,0 W/kg galima būtų tikėtis, kad derlius lokalizuota temperatūros kilimą mažiau nei 2,0 °C.

**Atsargiai:** RF šildymas elgesys nėra masto su statinio lauko stiprumo. Prietaisai, kurie nedemonstruoja aptikti šildymo vienu lauko stiprumo gali eksponuoti didesle reikšmes lokalizuota šildymo kitoje lauko stiprumo.

## MR artefaktas

MR vaizdo kokybė gali būti pavojus, jeigu interesų plotas yra toks pat arba santykinai arti prie prietaiso padėties, ir ji gali būti būtina optimizuoti MR parametras. Planuojamų artefaktų forma taip apyktis kontūrą prietaiso ir pratęsė radialiai iki 0,8 cm atstumu nuo implanto. Kai prietaisas yra nufotografuotas su sekomis, nustatytų standarto, stento spindžio negali būti vizualizuojami.

## INFORMACIJA APIE VAISTA

### Mechanizmo veikimas

Rapamicinas gali veikti kaip citostatinį agentas, blokuoja ląstelių proliferaciją anksčiau ląstelių ciklo (G1 fazės) ir grąžinti ląsteles jų ramybės būsenoje. Rapamicinas pirmasis riša ciklofilino FKBP12, ir tai sudėtingas prisijungia ir slopina mTOR funkciją (žinduolių rapamicino taikinio), serino treoninkinazės turintis vaidmenis, pavyzdžiui, ląstelių augimą, proliferaciją ir išlikimui. mTOR veikia kaip centrinis valdiklis, reguliuojant vertimo iniciaciją per eukariotinių iniciavimo faktorius 4E, ir ribosomos p70 S6 kinazės keliu.

### Medžiagų apykaita

Rapamicinas metabolizuojama kepenyse CYP3A4 sistemoje ir taip pat yra P-glikoproteino siurblio žarnų sienelės substratas. Iš rapamicinu klirensas yra paveikti abu šiuos būdus ir rodo platų įvairių pacientų kintamumą. Septynių metabolitų dalis yra suformuota per O-dimetilinio ar hidrokislinimo. Metabolitai sudaro mažiau nei 10 % rapamicino imunospresinio veiklos. Šie metabolitai išsiskiria su tulžimi ir išmatomis. Farmakologinio tyrimai parodė, kad koncentracija plazmoje viršija 15 ng / ml LENGVAI pasiekiami ir/ere Gerai toleruojamas pacientų, gydytų rapamicinu. Farmakologinio tyrimai parodė, kad koncentracija plazmoje viršija 15 ng/ml lengvai pasiekiami ir buvo gerai toleruojamas pacientų, gydytų rapamicinu. Tačiau, kadangi rapamicinas yra labai tirpus riebaluose, beveik jokie vaistai nėra išsiskiriami į kraują per stentą, pažeidimo vietoje ir po stento implantavimo, difuzijos gradientas palaiko eliuavimą į audinius, vėl nbojant rapamicino cirkulavimo kiekius.

### Vaistų sąveika Laikydamosi išgėrus Rapamicinas

Vaistų sąveikos tyrimai nebuvo atlikti su CORACTO™ Rapamicinas išskiriantys koronarinė stento tiekimo sistema. Rapamicinas metabolizuojamas citochromo P450 3A4 (CYP3A4) žarnų sienelėje ir kepenyse ir patiria eliuksą iš enterocitose plonosios žarnos P-glikoproteino (P-gp). Todėl absorbcija ir atlinkamai eliminaciją sistemiškai absorbuojamas rapamicinu gali turėti įtakos vaistų, kurie turi įtakos šiuos baltymus. Inhibitoriai CYP3A4 ir P-gp gali padidinti

rapamicino lygį, o induktoriai CYP3A4 ir P-gp gali sumažinti rapamicino lygį. Farmakokinetinė sąveika tarp per burną rapamicino ir kartu vartojamų vaistų yra aptariama toliau. Vaistų sąveikos tyrimai nebuvo atliekami, išskyrus tuos, aprašyta žemiau narkotikų.

#### • Ketokonazolas

Daugkartinės dozės ketokonazolas administracija gerokai paveikė greitį ir apimtį absorbcija ir Rapamicinas poveikio pavartojus rapamicino geriamojo preparato, kaip matyti iš j rapamicinu didėja  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  ir AUC iš 4.3-fold, 38%, ir 10.9-fold, atitinkamai. Tačiau, terminalas  $t_{1/2}$  rapamicino nebuvo pakeistas. Vienkartinės dozės rapamicinas nepaveikė pusiausvyrinė 12 valandų plazmos ketokonazolo koncentraciją. Rekomenduojama, kad Rapamicinas geriamasis tirpalas ir žodžiu tablečių negalima vartoti kartu su ketokonazolu.

#### • Rifampinas

Pirminis 14 sveikų savanorių, su keliais dozių rifampicino 600 mg per parą 14 dienų, po vieną 20 mg dozę rapamicinu, žymiai padidėjo rapamicino žodžiu dozių klirensas buvo 5,5 karto (intervalas = 2.8 iki 10), o tai reiškia, reiškia sumažėja AUC ir  $C_{max}$  apie 82% ir 71%, atitinkamai. Pacientams, kur rifampinas yra nurodyta, reikėtų apsvaistyti alternatyvių vaistinių preparatų, turinčių mažesnę fermentų indukcijos potencialą.

#### • Diltiazemas

Tuo pačiu metu geriant po 10 mg rapamicino geriamojo tirpalo ir 120 mg diltiazemo iki 18 sveikų savanorių ženkliai buvo paveikti rapamicino biologinio prieinamumo. Rapamicinas  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , ir AUC buvo padidinti 1.4-, 1.3-, ir 1.6-fold, atitinkamai. Rapamicinas nebuvo paveikti arba diltiazemu ar jo metabolitų desacetyldiltiazem ir desmethylidiltiazem farmakokinetiką.

#### • Ciklosporinas

Vienos dozės farmakokinetikos sąveika tarp ciklosporino ir rapamicinu buvo tiriami du Rapamicinas geriamojo tirpalo tyrimuose, naudojant 24 sveikų savanorių. Palyginti su rezultatais, gautais, kai rapamicinas buvo vartojamas tik per burną, geriant 10 mg rapamicino 4 valandas po vienkartinės 300 mg dozės, ciklosporino minkštos želatinos kapsulėse padidėjo reiškia rapamicino AUC 33% iki 80% ir padidėjo vidutinis rapamicino  $C_{max}$  33% iki 58%, priklausomai nuo sirolio formulavimo. Pusinės eliminacijos periodas rapamicino buvo reikšmingai nepakitę. Ciklosporino AUC ir  $C_{max}$  reikšmingai nepakitę.

#### • Vaistai, kurie gali būti kartu vartojami, nekoreguojant dozės

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės vaistų tarpusavio sąveikos nepastebėta studijų žemiau išvardytų kartu su per burną rapamicinu narkotikų. Rapamicinas ir šie vaistai gali būti vartojami kartu nekoreguojant dozės.

- Acikloviras
- Digoksinas
- Gliburidas
- Nifedipinas
- Norgestrelis/etinilestradiolis
- Prednizolonas
- Sulfametoksazolis/trimetoprimas

#### • Kitos sąveikos su kitais vaistais

Vaistai, kurie gali padidinti rapamicino koncentraciją kraujyje yra:

- Kalcio kanalų blokatoriai: nikardipinas, verapamilis
- Priešgrybeliniai vaistai: klotrimazolis, flukonazolas, itrakonazolas
- Makrolių grupės antibiotikai: klaritromicinas, eritromicinas, troleandomicinas
- Virškinimo prokinetinės medžiagos: cisapridas,

metoklopramidą

- Kiti vaistai: bromokriptinas, cimetidinas, danazol, ŽIV proteazės inhibitoriai (pav., ritonaviras, indinaviras)

Vaistai, kurie gali sumažinti rapamicino lygiai yra šie:

- Prieštraukuliniai: karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas
- Antibiotikai: rifabutinas, rifapentinas

Šie sąrašai nėra išsamūs.

Priežiūra turėtų būti naudojama, kai narkotikų ar kitų medžiagų, kurios metabolizuoja CYP3A4 vartojama kartu su CORACTO™ stentai implantacijos.

#### • Greipfrutų sultys:

Greipfrutų sultys mažina metabolizmą CYP3A4 rapamicino.

#### • Žoliniai preparatai:

Jonažolės (*Hypericum perforatum*), skatina CYP3A4 ir P-glikoproteiną. Kaip rapamicinas yra tiek citochromo CYP3A4 ir P-glikoproteiną substratas, yra galimybė, kad jonažolės vartojimas pacientams CORACTO™ stentai gali sumažėti rapamicino lygiais.

#### • Vakcinacija

Imunosupresantai gali turėti įtakos vakcinacijai. Todėl skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas tam tikrą laiką gavus CORACTO™ stentą. Reikėtų vengti gyvų vakcinų naudojimą; gyvų vakcinų gali apimti, bet neapsiriboja, tiems, tymų, kiaulytės, raudonukės, geriamųjų poliomiello, BCG, getonosios karštinės, vėjaraupių ir TY21a vidurių šiltinės.

#### • Vaistų laboratorinių tyrimų sąveika

Yra buvę jokios įtakos rapamicino į dažniausiai dirbantys klininius laboratorinius tyrimus sąveikos tyrimai.

#### Mutegenėzė, kancerogeniškumo bei Toksinio poveikio reprodukcijai

Genotoksiškumo, kancerogeniškumo ir toksiškumo reprodukcijai ir CORACTO™ stentai netirtas. Tačiau genotoksino, kancerogeninio ir toksiškumo reprodukcijai rapamicino buvo tiriamas bakterijų ir žinduolių ląstelėse in vitro ir su laboratoriniais gyvūnais in vivo.

Rapamicinas nebuvo genotoksiškas in vitro bakterijų atvirkštinio mutacijų testo, Kinijos žiurkėno kiaušidžių ląstelių chromosomų aberacijos testą, pelių limfomos ląstelių mutacijoms analizuoti, ar in vivo pelių mikrobrenduolių testą.

Galimi nepageidaujami įvykiai, susiję su rapamicinu (Išgerus):

- Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai
- Anemija
- Sąnarių skausmai
- Viduriavimas
- Hipercholesterolemija
- Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksinį/anafilaktoidinės tipo reakcijos
- Hipertingliceridemija
- Hipokalemija
- Infekcijos
- Intersticinė plaučių liga
- Leukopenija
- Limfoma ir kiti piktybiniai navikai
- Trombocitopenija

#### GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

- Papildoma intervencija (perkutaninė, chirurginės intervencijos

(Avarinio CABG)

- Alerginės ar reakcijos į antitrombotinius vaistinius preparatus/ antikoaguliacinės agentai/kontrastinės medžiagos/stento medžiaga
- Aritmija
- Širdies tamponada
- Žala sveikatos intima
- Mirtis
- Disekacija
- Embolija (oro)
- Kraujavimas
- Hematoma
- Infekcija
- Miokardo infarktas
- Miokardo išemija
- Prakiurimas
- Pseudoaneurizma
- Susiaurėjimo atsinaujinimo atvejis (Reikia ir(arba) nereikia reikiama intervencijos)
- Stento embolija
- Stento trombozė (įskaitant vėlyvą ir labai vėlyvą)
- Insultas
- Trombozė
- Visiškas vainikinės arterijos užsikimšimas
- Kraujagyslių spazmas

#### NAUDOJIMO INSTRUKCIJOS

Reikalingos medžiagos (Pastaba: Šios medžiagos nėra įtrauktos produkto pakete)

MEDŽIAGA
Tinkamas kateterio vedimas
10-20 cc švirkštai
Sterilus heparinuotas fiziologinis tirpalas
0.014" kreipiamasis laidas
Įvedimo apvalkalas
Besisukantis hemostazės vožtuvas
Kontrastas skiesti santykiu 1: 1 su fiziologiniu
Infliacijos prietaisas
Trieigis čiupas
Tinkama antikoagulantais ir tromboticų agregacijos vaistai

#### A. PARUŠIMAS

1. Apžiūrėti prieš pakuotės ir sterilumo barjero žalos produkto paketą.  
**Pastabos:**
  - Nenaudokite atveju vidinės pakuotės sterilumo prietaisais yra pažeistas, pakuotė pažeista arba įtaisais ženkinimas yra neišsamai.
  - Prieš pradėdami procedūrą, parengti infliacijos įrenginį pagal naudojimo instrukcijas.
2. Atsargiai nuimkite tiekimo sistema iš apsauginės vamzdeliais.
3. Užtikrinti, kad skersmuo ir ilgis stento reikalinga pagal apdorotame indą.  
**Pastaba:** Teisingas stento dydžio nustatymas yra svarbi sėkmingo stentavimas. Bendojo stento dydžio turėtų būti pasirinkta taip, kad atitiktų atskaitos laivo skersmuo ir atitikt

## LATVIEŠU

### CORACTO™ RAPAMCĪNU SATUROŠA KORONĀRĀ STENTA IEVĀDES SĪSTĒMA

Pirms izmantošanas rūpīgi izlasiet visas norādes. Ievērojiet visus brīdinājumus un piesardzības pasākumus, kas norādīti šajās instrukcijās. Pretējā gadījumā var rasties komplikācijas.

#### IERĪCES APRAKSTS

##### 1. The Coracto™ rapamcīnu saturoša koronārā stenta ievades sistēma satur:

The CORACTO™ koronārā stenta sistēma ir ar Eto sterilizēts, vienreizējās izmantošanas produkts, kas sastāv no izplešama balonveida intrakoronāra stenta, kas ir uzstādīts PTCA balona ātrās apmaiņas (MonoRail) ievades sistēmā. Stents ir izgatavots no 316LVM medicīniskās marķas nerūsējošā tēraudā. Ir pieejami dažādu garumu stenti, tostarp 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm, ko iespējams izplet dažādos diametros, tostarp 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm un 4,0 mm. Maksimālais virzītājspieles diametrs, kas ir piemērots izmantošanai kopā ar sistēmu, ir 0,014". Stenta pārklājums sastāv no aktīvās vielas rapamcīna un neaktīvās sastāvdaļas PLGA, poli (D,L-pien-koglikolskābes kopolimēra, attiecībā 50:50. Zāļu daudzums ir 1,7 µg rapamcīna/mm² stenta virsmas.

Stenta iekšējais diametrs (mm)	Stenta garums (mm)	Minimālais vadāmā katetra atbilstības ID	Nominālais spiediens (atm)	Nominālais pārraušanas spiediens (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm/0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm/0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm/0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm/0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm/0,056")	8	16

##### 2. Zāļu apraksts

Rapamcīns ir augšnes baktēriju Streptomyces hygroscopicus makrocikliskā laktona produkts. Tā molekulārā formula ir C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>13</sub> un molekulārais svars - 914,2g/mol. Rapamcīna ķīmiskais nosaukums ir (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-heksadekahidro-9,27-dihidroksi-3-((1R)-2-((1S,3R,4R)-4-hidroksi-3-metoksicikloheksil)-1-metilētil)-10,21-dimetoksi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoksi-3H-pirido[2,1-c][1,4] oksazacikloheptriantoin-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### KĀ PRODUKTS TIEK PIEGĀDĀTS

The Coracto™ rapamcīnu saturoša koronārā stenta ievades sistēma tiek piegādāta ar vienu lietošanas instrukciju (LI) katrā iepakojumā.

**Sterilitāte:** Šī ierīce ir sterilizēta, izmantojot etiēna oksīdu. Ārējais folijs maisiņš ir paredzēts tikai aizsardzībai no gaismas un mitruma (mazāks papīra maisiņš ar mitrumu absorbējošu vielu (silīcija dioksīda zeleju) ir iekļauts komplektācijā, lai uzsūktu atlikušo mitrumu). Sterilā iepakojuma saturs, kas ievietots folijs maisiņā, ir sterilis. Izmetiet silīcija dioksīda zelejas maisiņu kopā ar iepakojumu.

**Vienreizējās izmantošanas:** Šī ierīce ir paredzēta tikai vienreizējai izmantošanai. Nesterilizēt atkārtoti! Neizmantojiet, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts!

**Uzglabāšana:** Glabāt sausā, tumšā un vēsā vietā. Aizsargāt no saules gaismas iedarbības. Neizmēģiniet no iepakojuma pirms lietošanas. Glabāt 25°C temperatūrā; pieļaujamās temperatūras novirzes ir 10-30°C.

- pažaidimo ilgjo. Stentas gali būti šiek tiek didesnis nei mažesnis.
- Švelniai pašalinti gaminji ir pakuočes ir kruopčiai patikrinkite, užspaudimo, lenkimo ir žala, tipo. Venkite kreiptis jokių užsienio paviršius prieš naudojant į paciento išlaikyti produkto sterilumą.
  - Su antgaliu žemyn, stento pristatymo sistemos vertikaliai. Išnagriniēt produktą ir patikrinti, ar stento centre tarp rentgenokontrastinius aukso žymekliais.

#### Pastabos:

- Bet koks tiekimo sistemos žala gali sumažėti norimus charakteristikas.
- Nenaudokite, jei pastebėjote kokius nors pažeidimus.
- Nelieskite ir tvarkyti stentą, kad būtų išvengta žalos ar stento stento poslinkis.
- Paruoškite infliacijos įrenginį su atskiestu kontrastinės medžiagos.
- Užpildyti 20 cc švirkštą su fiziologiniu tirpalu. Atsargiai praplaukite kreipiamojo laido spindį įprastu būdu.
- Prįjungti infliacijos įrenginį prie čiaupo, o tada priveržti čiaupą prie infliacijos prievado. Įsitinkite, kad visos sudedamosios dalys būtų tinkamai prijungtas. Paruoškite infliacijos įrenginį pagal gamintojo nurodymus.
- Po pristatymo stentą į atitinkamą poziciją tikslinės pažeidimo, atidarykite sklendę iki pristatymo sistēmą ir patraukite neigiamas, kol jie pasivaikščiojimas infliacijos spindį pristatymo sistēmą ir tada atleiskite į neutralią padėtį.

#### Pastabos:

- Nenaudokite orui ar bet koks dujinis terpė išpūsti balioną.
  - Netraukite neigiamą spaudimą pristatymo sistēmą ir tik tada statykite stentą į tikslinę pažeidimo.
  - Ši procedūra (9 žingsnis) gali būti pakartota 2 iki 3 kartų, kad visiškai oru stento pristatymo sistema.
- Pastabos:**
- Ta pati procedūra gali būti padaryta su švirkštu vietoj pripūtimo įrenginio
  - Netaikomi neigiamas slėgis sistemoje su infliacija prietaiso o įvedant įgyvendinimo sistēmą į indą. Tai gali sukelti stento poslinkį.
  - Užtikrinti kateterio makštis įvedimo/kateterio vedimo stabilumą.

#### B. ĮVEDIMO IR DISLOKACIJOS PROCEDŪRA

- Paruoškite kraujagyslių prieigos puslapij pagal standartą perkutaninės angioplastikos praktikoje.
- Jis yra labai rekomenduojama iš anksto išsiplečias pažeidimas su perkutaninės angioplastikos kateteris.
- Tęsti stentą tiekimo sistema per kreipiamąjį laidą (maks. diam. 0.014") per hemostatinį vožtuvą. Hemostatinis vožtuvas turėtų būti visiškai atviras, o produktas yra pristatomas.

**Pastaba:** Jei susidūrėte su kokiomis nors pasipriešinimą, neverskite ištraukti, nes tai gali sukelti žalą ar stento stento poslinkis nuo baliono. Įsitinkite, kad pagrindinis kateteris yra teisingoje padėtyje ir kad jos patarimas yra stacionarus.

- Tęsti stentą tiekimo sistema pagal tiesioginio fluoroskopinio vizualizacija.
- Statykite stento visoje pažeidimo naudojant proksimalinės ir distalinių rentgenokontrastinius žymekliai ant balionu, kaip atskaitos taško.
- Norėdami išplėsti stento švelniai išpūsti balioną į tikslinę laivo skersmens. Sekite už tinkamą pripūtimo slėgis produkto ženklinti. Fluoroskopinės vizualizacijos metu stento plėtra turėtų būti naudojami siekiant tinkamai spręsti apie optimalų stento

skersmuo palyginti su kraujagyslės. Optimaliai plėtrai ir tinkamo dydžio, reikia kad stento visiškai liečia arterijų sienelės.

#### Pastabos:

- Išplėtimas stento neturėtų būti vykdomas, jei stento pozicionavimo nėra optimalus. Neviršykite maksimalaus leistino slėgio, kaip nurodyta etiketėje. Stento pertempimas ir pagal plėtra gali sukelti keletą komplikacijų.
- Negalima išplėsti pasibaigus nurodyta etiketėje atitikties lentelėje stentą.
- Jeigu kuri nors pasipriešinimas jaučiamas bet kuriuo pažeidimo prieigos ar pašalinimo pristatymo sistemos po stento implantavimo metu laiku, visa sistema turi būti pašalintos kaip vieną vienetą.
- Priveržkite besisukančių hemostazės vožtuvą.

#### C. DISLOKAVIMO IR ŠALINIMO PROCEDŪRA

- Išleisti balioną traukiant neigiamą infliacijos prietaisą. Duoti pakankamai laiko pilno baliono defliacijos. Defliacija baliono turi būti patvirtinta nesant kontrasto baliono.
- Pilnai atidarykite besisukančių hemostazės vožtuvą.
- Labai lėtai ištraukti balioną iš stento palaikančia neigiamą slėgį švelniai išmūsti balioną iš stento.
- Kai balionas buvo visiškai orą, kruopščiai atšaukti pristatymo sistēmą iš kateterio vedimo pagal fluoroskopiją išlaikant kateteriamąjį laidą pastatytas.
- Priveržkite besisukančių hemostazės vožtuvą.

**Pastaba:** Jei aptinkamas neįprastas pasipriešinimas pašalinant pristatymo sistēmą, stento tiekimo sistema ir pagrindiniai kateteris turi būti pašalinti kaip vienas vienetas. Tai turi būti padaryta pagal tiesioginio vizualizavimo su fluoroskopija.

6. Pakartokite radiologiniams tyrimams siekiant įvertinti stentuojamą plotą. Jei stentas yra nepakankamai išsiplečė, atsargiai uždekite originalą pristatymo sistēmą ar kitą kateterį su atitinkama skersmens ir pakartokite ankstesnius veiksmus išplėsti ir reikiama skersmens stentą.

Stento išrinkimo metodai (naudoti papildomų laidų, pinklių ir / ar žnyplėmis) gali sukelti papildomų traumų į vainikinių kraujagyslių ir / ar kraujagyslių prieigos vietoje. Komplikacijos gali būti kraujavimas, hematomas arba pseudoaneurizma.

#### GARANTIJOS SĄLYGOS

Alvimedica garantuoja, kad protinga priežiūros buvo naudojamas projektuojant ir gaminant šią priemonę. Dėl biologinių variacijų tarp individų, ne produktas yra 100% veiksmingas ne visais atvejais. Nes Alvimedica nekontroliuoja sąlygų, kuriomis produktas yra naudojamas po pardavimo, pacientų atrankos ir metodų taikymo; Alvimedica atsisako visų garantijų dėl produkto, išreikštą ar numanomų, įskaitant, bet neapsiribojant, perkamumo ir tinkamumo konkrečiam tikslui. Alvimedica nėra tiesiogiai ar netiesiogiai atsakingos už bet kokią žalą ar žalos ar nuostolių bet kurio asmens, atsiradusių dėl netinkamo produkto, nei Alvimedica atsakinga, tiesiogiai ar netiesiogiai atsakingos už bet kokią žalą, nuostolius ar žalą, kurie gali atsirasti dėl pakartotinio naudoti ar iš naujo sterilizacija.

#### INTELEKTINĖS NUOSAVYBĖS APSAUGA

Visi prekių ženklai, logotapai, išradimai, „know-how“, technologijas, patentuotą informaciją ir kitas intelektines nuosavybės teises šio produkto tik priklauso Alvimedica. Alvimedica pasilieka visas teises reikalauti, paduoti, ir (arba) prašyti pagalbos prieš teisminių institucijų atveju pažeidimas dėl neteisėto naudojimo ar piktnaudžiavimo intelektines nuosavybės arba apgrąžos inžinerija produktu.

## INDIKĀCIJAS

Pacienti, kuriem ir simptomātiska sirds išēmiskā slimība, kas saistīta ar stenotiskiem vai nestenotiskiem bojājumiem ( $\leq 30$  mm) vainagartērijās (references asinsvadu diametrs 2,5 mm līdz 4,0 mm), un kuru gadījumā ir tiesības izmantot PTCA (perkutānā transluminālā koronārā angioplastija) procedūras.

## KONTRINDIKĀCIJAS

- Pacienti, kuriem ir kontrindicēta antiagregantu un/vai antikoagulantu terapija.
- Pacienti, kuru gadījumā tiek uzskatīts, ka pastāv bojājumi, kas neļauj pilnībā atvērt angioplastijas balonu vai pareizi ievietot stentu vai ievades sistēmu.
- Hipersensitīvi pacienti vai pacienti, kam ir kontrindicēta sirolīma (rapamicīna) vai strukturāli līdzīgu savienojumu zotarolīma, everolīma, takrolīma vai līdzīgu zāļu, kā arī analogu un atvasinājumu lietošana.
- Pacienti, kuriem ir atklāta alerģija pret metālu vai kontrastvielu.

## UZMANĪBU!

- Produktu drīkst izmantot tikai pieredzējuši ārsti, kas ir apmācīti pielietot perkutānās koronārās intervences tehnikas.
- Procedūru drīkst veikt tikai slimnīcās, kur iespējams ātri izdarīt neatliekamas vainagartēriju šuntēšanas operācijas, ja rodas potenciāli nopietnas vai dzīvībai bīstamas komplikācijas.
- Trombozes, vaskulāro komplikāciju un/vai asiņošanas riska gadījumos pacientu atļaus jāveic ar īpašu rūpību.
- Pirms produkta izmantošanas un procedūras veikšanas rūpīgi izlasiet visas instrukcijas.
- Neizmantojiet produktu, ja tā sterilais iepakojums nav viengabalains vai ierīce izskatās bojāta vai neatbilstoša.
- Neizmantojiet produktu pēc norādītā derīguma termiņa.
- Neizmantojiet, neapstrādājiet un nesterilizējiet produktu atkārtoti. Tas ietekmē produkta ekspluatāciju. Produkts var neizturēt atkārtotas izmantošanas laikā radīto slodzi. Katetra sastāvdaļu, kas saskaras ar bioloģiskiem materiāliem, tīrīšana vai atkārtota apstrāde var radīt nevēlamu rezultātu izmantošanas laikā.
- Pacientiem jāizmanto atbilstoša antikoagulantu un/vai antiagregantu terapija. Ja terapija ir neatbilstoša, var rasties stenta tromboze.
- Ievietojot stentus, kas pārklājas, izmantojiet vienāda materiāla stentus, lai novērstu metāla korozijas risku.
- Personām, kas ir alerģiskas pret nerūsējošo tēraudu, var rasties alerģiska reakcija pret šo implantātu.
- Pēc piekļuves bojājumam vai ievades sistēmas izņemšanas laikā pēc stenta implantācijas jūtama pretestība, visa sistēma jāizņem kā viena vienība.
- CORACTO™ stents sasniedz nominālo izplešanās diametru, kad ievades sistēmas balons tiek uzpildīts ar spiedienu 8 bāri. Ievades sistēmas balonu nedrīkst uzpildīt pārlieku augstā spiedienā, lai tas neizplestos vairāk kā paredzētais asinsvada lūmens, vai tādā spiedienā, kas pārsniedz noteikto maksimālo spiedienu.
- Pēc izmantošanas šis produkts var radīt potenciālu bioloģisku bīstamību. Ar šiem produktiem jārīkojas un tos jāiznīcina atbilstoši pieņemtajai medicīniskajai praksei un attiecīgajiem likumiem un noteikumiem. Alvimedica nav atbildīga par piesārņojumu un/vai citām problēmām, kas var rasties no neatbilstošas rīcības un/vai produktu iznīcināšanas.

## PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

- Neizņemiet stentu no ievades sistēmas. Stentu nedrīkst izņemt un ievietot citā balonkaterā tālākai ievadei.
- Ja ir bojāta produkta etiķete un tas neļauj atbilstoši identificēt produktu, tiek rekomendēts neizmantojiet ierīci.
- Nepakļaujiet produktu ilgstošai saules gaismas iedarbībai.

- Uzglabājiet produktu vēsā, sausā un tumšā vietā.
- Uzplidot balonu, nepārsniedziet Nominālo pārraušanas spiedienu (NŠS), kas norādīts uz produkta etiķetes. Tas var radīt nopietnas komplikācijas, piem., secēšanu, perforāciju, membrānu bojājumus, trombozi, miokarda išēmiju, papildu ķirurģisko iejaukšanos, miokarda infarktu, aritmiju, stenta emboliju, pilnīgu vainagartērijas oklūziju vai nāvi.
- Neveiciet stenta izplešanu, ja tas nav pareizi ievietots asinsvadā.
- Nepilnīga stenta izplešanās var radīt procedūras komplikācijas un traumas pacientam.
- Neizņemiet stentu no tā ievades sistēmas, jo tas var radīt stenta bojājumus un/vai izsaukt stenta emboliju. Koronārā stenta ievades sistēma tiek izmantota kā viena vienība.
- Nekad nevirziet ierīci uz priekšu vai atpakaļ, ja saskaraties ar nezināmu pretestību, jo tas var radīt audu traumas vai ierīces bojājumus. Ja pirms stenta ievietošanas jūtama neparasta pretestība piekļuves bojājumam laikā, stenta sistēma un vadības katetrs jāizņem kā viena vienība.
- Pirms balona katetra izņemšanas no ārstēšanas zonas pārliecinieties, ka balons ir pilnībā iztukšots. Visa procedūra jāveic, izmantojot augstas kvalitātes fluoroskopisko attēlveidošanu. Ja stenta atrašanās vietu nav iespējams pārbaudīt, neveiciet tā izplešanu.
- Pēc nepieciešamības, procedūras laikā pacientam jāveic terapija ar antikoagulantiem vai koronāriem vazodilatieriem. Antikoagulantu terapijai jāatbilst spēkā esošajām ārstniecības vadlīnijām un jāturpina tik ilgi pēc procedūras kā noteicis ārsts.
- Stenta ievietošana var apdraudēt sānu atzaru caurlaidību.
- Veicot vairāku bojājumu ārstēšanu, jāuzsāk ar stenta ievietošanu tālākajā bojājumā un tad jāturpina ar tuvāko bojājumu. Šī tehnika novērš nepieciešamību šķērsot tuvāko stentu, ievietojot citu stentu tālākā zonā, kā arī samazina iespējamo nevēlamo stenta pārvietošanu.
- Neizmantojiet gaišu vai gāzveida vielas, lai uzpildītu balonu.
- Neizmantojiet kontrastvielas etioldolu un lipidolu.
- Nepakļaujiet ievades sistēmu organiskas izcelsmes šķīdinātāju iedarbībai (piem., alkohola, u.t.t.).
- Pirms iepakojuma izņemšanas tiek rekomendēts saglabāt noņemamo etiķeti izsekojamības nodrošināšanai.
- Ar īpašu rūpību jāšķērso tikko ievietota stenta zona ar intravaskulārās ultraskaņas ierīci (IVUS), koronārā virzītājstiepli vai balonkateru, lai izvairītos no stenta pārvietošanas, pretestības un/vai ģeometrisku proporciju maiņas.
- Pēc izmantošanas šis produkts var radīt potenciālu bioloģisku bīstamību. Ar šiem produktiem jārīkojas un tos jāiznīcina atbilstoši pieņemtajai medicīniskajai praksei un attiecīgajiem likumiem un noteikumiem. Alvimedica neuzņemas atbildību par rīkošanos ar šiem produktiem un to iznīcināšanu.

## MRA DROŠUMS

Neklīniskos pētījumos ir noteikts, ka stents ir drošs izmantošanai MR izmeklējumos pie noteiktiem apstākļiem. Pacientu drošu skenēšanu var veikt šādos apstākļos:

- Statiskais magnētiskais lauks ir 1,5-Tesla (1,5T) vai 3,0-Tesla (3,0T).
- Maksimālais telpiskā gradienta lauks ir mazāks vai vienāds ar 10T/m.
- Parastais darbības režīms: Maksimālais ķermeņa īpatnējās absorbcijas koeficients (SAR) ir:
  - 2,0 W/kg 15 minūšu skenēšanai parastajā darbības režīmā 1.5T.
  - 2,0 W/kg 15 minūšu skenēšanai parastajā darbības režīmā 3,0T.

## 3,0 T RF uzkaršana

Neklīniskos pētījumos, veicot ķermeņa spoles iedarbināšanu, stenta radītais maksimālais diferenciālais temperatūras pieaugums bija 1,3°C, pakļaujot to maksimālajam īpatnējās absorbcijas koeficientam (SAR) 3,4 W/kg 15 minūšu ilgas skenēšanas laikā ar 3,0T MR sistēmu (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A programma, Minihene, Vācija). SAR parametru maiņa un konstatētā uzkaršana liecina, ka 2,0 W/kg SAR gadījumā lokālās temperatūras pieaugums būtu mazāks par 1,0 °C.

## 1,5 T RF uzkaršana

Neklīniskos pētījumos, veicot ķermeņa spoles iedarbināšanu, stenta radītais maksimālais diferenciālais temperatūras pieaugums bija 1,3°C, pakļaujot to maksimālajam īpatnējās absorbcijas koeficientam (SAR) 1,4 W/kg 15 minūšu ilgas skenēšanas laikā ar 1,5T MR sistēmu (Siemens Espree, SYNGO MR B17 programma, Minihene, Vācija). SAR parametru maiņa un konstatētā uzkaršana liecina, ka 2,0 W/kg SAR gadījumā lokālās temperatūras pieaugums būtu mazāks par 2,0 °C.

**Uzmanību:** RF uzkaršana līdzīgi nekorelē ar statistiskā lauka stiprumu. Ierīces, kuru gadījumā netiek konstatēta uzkaršana pie viena lauka stipruma, var būtiski lokāli uzkarst pie cita lauka stipruma.

## MR artefakti

MR attēlu kvalitāte var tikt apdraudēta, ja skenēšanas zona ir tā pati vai atrodas relatīvi netālu no ierīces, tāpēc var būt nepieciešams optimizēt MR attēlveidošanas parametrus. Paredzamo artefaktu forma atbilst ierīces aptuvenajai kontūrai un radīli palielinās līdz pat 0,8cm attālumā no implantāta. Veicot ierīces attēlveidošanu ar norādītajām standarta sekvencēm, nav iespējams vizualizēt stenta lūmenu.

## INFORMĀCIJA PAR ZĀLEM

### Darbības mehānisms

Rapamicīns var darboties kā citostatiskas iedarbības viela, kas bloķē šūnu attīstību šūnas dzīves cikla sākotnējā stadijā (G1 fāzē) un atgriež šūnas miera fāzē. Rapamicīns saista ciklofilīnu FKBP12 un šis savienojums, savukārt, saista un bloķē mTOR (zīdītāju rapamicīna mērķa) funkciju, serīna treonīna kināzes lomas, piem. šūnu attīstību, vairošanos un izdzīvošanu. mTOR darbojas kā centrālā kontrolfunkcija, kas ar eikariotiskās iniciācijas faktoru 4E un ribosomālo p70 S6 kināzes ceļu regulē translācijas uzskāšanu.

### Metabolisms

Rapamicīnu izteikti metabolizē hepatiskā CYP3A4 sistēma, un tas arī kalpo par pamatu p-glikoproteīna sūkņim zarnu sienā. Rapamicīna izvadi ietekmē abi šie faktori, kā arī ir novērojama lielas atšķirības pacientu kopā. Vairums no septiņiem metabolītiem veidojas, izmantojot O-demetilāciju vai hidroksilāciju. Kopējā metabolītu ietekme rapamicīna kā imunodepresanta iedarbībā ir mazāka par 10 %. Šie metabolīti tiek izvadīti ar žulti un fekālijām. Rapamicīna pussabrukšanas periods ilgst no 57-62 stundām, tāpēc ir iespējams uzņemt vienu dienu dienā. Farmakoloģisko pētījumu gaitā ir atklāts, ka ir viegli sasniegt tādu līmeni plazmā, kas pārsniedz 15 ng/ml, un tā panesamība rapamicīnam pacientiem ir laba. Bet, tā kā rapamicīns izteikti labi šķīst lipīdās, stenta ievietošanas laikā šis zāles gandrīz nonāc asinīs. Pēc stenta ievietošanas difūzijas gradienti vairāk norāda uz to, ka izvade notiek audos, atkal ierobežojot brīvā rapamicīna cirkulāciju.

### Zāļu mijiedarbība pēc perorālas rapamicīna uzņemšanas

Ar CORACTO™ rapamicīnu saturošā koronārā stenta ievades sistēmu nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi. Zarnu sienāšanās un aknās rapamicīnu izteikti metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4), un no lievo zarnu enterocītiem to izvada P-glikoproteīns (P-gp). Tāpēc rapamicīna absorbciju un absorbētā rapamicīna tālāku izvadi var

ietekmēt zāles, kas, savukārt, ietekmē šos proteīnus. CYP3A4 un P-gp inhibitori var paaugstināt rapamicīna līmeni, bet CYP3A4 inducētāji un P-gp var pazemināt rapamicīna līmeni. Farmakokinētiskā mijiedarbība starp perorāli uzņemtu rapamicīnu un vienlaicīgi lietotām citām zālēm ir aprakstīta tālāk. Izņemot tās zāles, kas minētas tālāk, pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti.

#### • Ketokonazols

Vairāku ketokonazola devu uzņemšana pēc perorālās rapamicīna formas lietošanas būtiski ietekmēja rapamicīna absorbcijas ātrumu un apjomu, kā arī tā iedarbību, kas ir redzams rapamicīna rādītāju  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  un AUC pieaugumā par attiecīgi 4,3 reizēm, 38 % un 10,9 reizēm. Tomēr rapamicīna gala t1/2 nemainījās. Vienas rapamicīna devas uzņemšana neietekmēja statisko 12 stundu ketokonazola koncentrāciju plazmā. Tiek rekomendēts nelietot rapamicīna perorālo šķīdumu un tabletes kopā ar ketokonazolu.

#### • Rifampicīns

14 veselī brīvprātīgi 14 dienas saņēma vairākas devas rifampicīna dienā, kopējai dienas devai sasniedzot 600 mg, kam sekoja viena 20 mg rapamicīna deva. Tā rezultātā būtiski palielinājās perorālās rapamicīna devas izvade, palielinājums sasniedzot 5,5 reizes (diapazons = 2,8 līdz 10), kas nozīmē, ka vidējais AUC un  $C_{max}$  samazinājums attiecīgi bija apmēram 82 % un 71%. Ja pacientam ir indicēts rifampicīns, jāapsver citu terapeitisku vielu ar zemāku enzīmu indukcijas potenciālu izmantošana.

#### • Diltiazems

18 veselīem brīvprātīgiem vienlaicīgi perorāli uzņemot 10 mg rapamicīna šķīduma un 120 mg diltiazema tika būtiski ietekmēta rapamicīna biopieejamība. Rapamicīna  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  un AUC attiecīgi palielinājās 1,4, 1,3 un 1,6 reizes. Rapamicīns neietekmēja ne diltiazema, ne tā metabolītu dezacetildiltiazema un dezmetildiltiazema farmakokinētiku.

#### • Ciklosporīns

Vienas devas farmakokinētiskā mijiedarbība starp ciklosporīnu un rapamicīnu tika izvērtēta ar diviem perorāli uzņemamiem rapamicīna sastāviem, pētījumos piedaloties 24 veselīem brīvprātīgiem. Salīdzinot rezultātus, kas tika iegūti, perorāli ekskluzīvi uzņemot rapamicīnu, 10 mg perorāla rapamicīna uzņemšana 4 stundas pēc vienas 300 mg ciklosporīna devas mikstajās kapsulās palielināja vidējo rapamicīna AUC par 33 % līdz 80 % un vidējo rapamicīna  $C_{max}$  par 33 % līdz 80 % atkarībā no sirolīma koncentrācijas. Rapamicīna pussabrukšanas periods būtiski nemainījās. Ciklosporīna vidējais AUC un  $C_{max}$  būtiski nemainījās.

#### • Zāles, ko iespējams lietot vienlaicīgi, nekoriģējot devas

Pētījumos nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība starp tālāk norādītajām zālēm un perorāli lietotu rapamicīnu. Rapamicīnu un šīs zāles var lietot vienlaicīgi, nekoriģējot devas.

- Aciklovīrs
- Digoksīns
- Gliburīds
- Nifedipīns
- Norgestrels/etinilestradiols
- Prednizolons
- Sulfametoksazols/trimetoprims

#### • Mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles, kas var palielināt rapamicīna koncentrāciju asinīs, ir:

- Kalcija kanālu blokatori: nikardipīns, verapamils
- Pretsēnīšu vielas: klotrimazols, flukonazols, itrakonazols
- Makroīdu grupas antibiotikas: klaritromicīns, eritromicīns, troleandomicīns

- Gastrointestinālas prokinētiskas vielas: cisaprīds, metoklopramīds
- Citas zāles: bromokriptīns, cimetidīns, danazols, HIV proteāzes inhibitori (piem., ritonavīrs, indinavīrs)

Zāles, kas var samazināt rapamicīna līmeni, ir:

- Antikonvulsanti: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns
- Antibiotikas: rifabutīns, rifapentīns

Šīs saraksts nav pilnīgs.

Jāievēro īpaša rūpība, lietojot CYP3A4 metabolizētas zāles un citas vielas līdztekus CORACTO™ stentu ievietošanai.

#### • Greipfrūtu sula:

Greipfrūtu sula ietekmē CYP3A4 mediēto rapamicīna metabolismu.

#### • Augu izcelsmes preparāti

Divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) izraisa CYP3A4 un P-glikoproteīna izstrādi. Tā kā rapamicīns tiek izmantots gan kā citohroma CYP3A4, gan kā P-glikoproteīna substrāts, pastāv iespēja, ka divšķautņu asinszāles lietošanas gadījumā pacientiem ar CORACTO™ stentiem var būt zemāks rapamicīna līmenis.

#### • Vakcinācija

Imūndepresanti var ietekmēt reakciju uz vakcināciju. Noteiktu laiku pēc CORACTO™ stenta ievietošanas vakcīnas var būt mazāk efektīvas. Jāizvairās no dzīvo vakcīnu izmantošanas. Dzīvās vakcīnas var cita starpā ietvert masalu, cūciņu, masaliņu, perorālu poliomiēlīta, tuberkulozes, hepatīta, vējbaku un TY21a tip vēdertīfa vakcīnas.

#### • Zāļu un laboratorisko izmeklējumu mijiedarbība

Nav veikti pētījumi par rapamicīna mijiedarbību ar bieži izmantotiem klīniskiem laboratoriskiem izmeklējumiem.

#### Mutagēnēze, kancerogenitāte un reprodūktīvā toksicitāte

CORACTO™ stentu genotoksiskums, kancerogenitāte un reprodūktīvā toksicitāte nav izvērtēta. Taču genotoksiskums, kancerogenitāte un reprodūktīvā toksicitāte ir izvērtēta baktēriju un zīdītāju šūnās in vitro un laboratorijas dzīvniekos in vivo.

Rapamicīns neuzrādīja genotoksiskumu baktēriju in vitro reversās mutācijas raudzē, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu hromosomu aberācijas testā, peļu limfomas šūnu turpverstās mutācijas testā un in vivo peļu mikrodotu testā.

Ar rapamicīnu saistītie iespējamie nevēlamie notikumi (pēc perorālās lietošanas):

- Anomālas aknu funkcijas testi
- Anēmija
- Artralģijas
- Diareja
- Hiperholesterolemija
- Hipersensitivitāte, tostarp anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas
- Hipertriģliceridēmija
- Hipokaliēmija
- Infekcijas
- Intersticiālā plaušu slimība
- Leikopēnija
- Limfoma un citi ļaundabīgi veidojumi
- Tromboocitopēnija

#### IESPĒJAMIE NEVĒLAMIE NOTIKUMI

- Papildu ieviešanas (perkutāna, ķirurģiska (neatliekama VAŠ))
- Alerģiskas reakcijas vai reakcijas uz antiagregantiem/

antikoagulantiem/ kontrastvielū/ stenta materiāliem

- Aritmija
- Sirds tamponāde
- Iekšējo membrānu bojājumi
- Nāve
- Secēšana
- Embolija (gaisa)
- Hemorāģija/asiņošana
- Hematomas
- Infekcija
- Miokarda infarkts
- Miokarda išēmija
- Perforācija
- Pseudoaneirisms
- Restenoze (nepieciešama un/vai nav nepieciešama atkārtota medicīniska ieviešana)
- Stenta embolija
- Stenta tromboze (tostarp vēlīnā un ļoti vēlīnā fāzē)
- Insults
- Tromboze
- Pliņģa vainagartērijas oklūzija
- Asinsvadu spazmas

#### IZMANTOŠANAS INSTRUKCIJAS

Nepieciešamie materiāli (Piezīme: Šie materiāli nav iekļauti produkta komplektā)

MATERIĀLI
Atbilstošs vadības katetrs
10-20cc šļirces
Sterils hparinizēts fizioloģiskais šķīdums
0,014" virzītājstieple
Ievades apvalks
Rotējošs hemostatiskais vārsts
Kontrastviela, kas atšķaidīta proporcijā 1:1 ar parastu fizioloģisko šķīdumu
Uzpildes ierīce
Trīspusējs noslēdzošais krāns
Atbilstoši antikoagulantī un antiagreganti

#### A. SAGATAVOŠANA

1. Pārbaudiet, vai produkta iepakojums un sterilitātes barjera nav bojāti.

#### Piezīmes:

- Neizmantojiet produktu, ja iekšējā iepakojuma sterilitāte ir apdraudēta, iepakojums ir bojāts vai ierīces marķējums nav pilnīgs.
- Pirms procedūras uzsākšanas sagatavojiet uzpildes ierīci saskaņā ar Lietošanas instrukcijām.
- 2. Rūpīgi izņemiet ievades sistēmu no aizsargapvalka.
- 3. Pārliecinieties, ka stenta diametrs un garums atbilst procedūras veikšanai paredzētajam asinsvadam.

**Piezīme:** Atbilstošs stenta izmērs ir svarīgs veiksmīgam procedūras iznākumam. Parasti stenta izmērs jānosaka atbilstoši atsaucies asinsvada diametram, un tam jāatbilst

bojājuma garumam. Labāk izmantot lielāku nekā pārlieku mazu stentu.

- Rūpīgi izņemiet produktu no iepakojuma un pārbaudiet, vai tas nav bojāts un saliekts, kā arī vai tas izskatās atbilstoši. Izvairieties no kontakta ar citām virsmām pirms izmantošanas procedūrā, lai saglabātu produkta sterilitāti.
- Vēršot stenta ievades sistēmas galu uz leju, novietojiet to vertikāli. Pārbaudiet produktu un pārliecinieties, ka stents atrodas pa vidu starp krāsvielas zelta krāsas marķieriem.

#### Piezīmes:

- Ievades sistēmas bojājumi var samazināt vēlamo veikspēju.
  - Neizmantojiet sistēmu, ja tiek atklāti defekti.
  - Nepieskarieties stentam, lai novērstu iespējamus bojājumus vai neatbilstošu pārvietošanu.
- Sagatavojiet uzpildes ierīci ar atšķaidītu kontrastvielu.
  - Piepildiet 20 cm šļirci ar sāls šķīdumu. Uzmanīgi noskalojiet virzītājstieples lūmenu parastajā veidā.
  - Pievienojiet uzpildes ierīci noslēdzošajam krānam un noslēdzošo krānu uzpildes portam. Pārliecinieties, ka visas daļas ir atbilstoši savienotas. Sagatavojiet uzpildes ierīci atbilstoši ražotāja norādēm.
  - Kad stents ir ievietots atbilstošā pozīcijā pie bojājuma, atveriet noslēdzošo krānu un turiet to atvērtu pretējā virzienā, līdz no ievades sistēmas uzpildes lūmena ir izvadīts viss gaiss, un tad novietojiet to neitrālā pozīcijā.

#### Piezīmes:

- Balona uzpildei neizmantojiet gaisu vai gāzveida vielu.
  - Neradiet negatīvu spiedienu stenta ievades sistēmā līdz brīdim, kad stents ir novietots pie vēlamā bojājuma.
- Šo procedūru (9. solis) iespējams atkārtot 2-3 reizes, lai pilnībā izvadītu visu gaisu no stenta ievades sistēmas.

#### Piezīmes:

- Šo procedūru iespējams veikt arī ar šļirci.
  - Neradiet negatīvu spiedienu, izmantojot uzpildes ierīci, kamēr asinsvados tiek ievietota ievades sistēma. Tas var izraisīt nevēlamu stenta pārvietošanu.
- Nodrošiniet katetra apvalka ievades ierīces/vadības katetra stabilitāti.

## B. IEVADES UN ATVĒRŠANAS PROCEDŪRA

- Sagatavojiet vaskulārās piekļuves vietu atbilstoši standarta PTCA praksei.
- Tiek īpaši ieteikts veikt iepriekšēju bojājuma vietas paplašināšanu ar PTCA katetru.
- Virziet stenta ievades sistēmu pa virzītājstiepli (max diam. 0,014") caur hemostatisko vārstu. Produkta ievades laikā 0,014") caur hemostatiskajam vārstam jābūt pilnībā atvērtam.

**Piezīme:** Ja sajūtat pretestību, neizmantojiet spēku, lai virzītos uz priekšu, jo tas var radīt stenta bojājumus vai nevēlamu atvienošanās no balona. Pārliecinieties, ka vadības katetrs atrodas pareizā pozīcijā un ka tā gals ir nekustīgs.

- Virziet stenta ievades sistēmu uz priekšu, izmantojot tiešu fluoroskopisku vizualizāciju.
- Novietojiet stentu pie bojājuma, izmantojot balona proksimālos un distālos krāsvielas marķierus kā atsauces punktus.
- Lai izplestu stentu, lēnām uzpildiet balonu līdz nepieciešamajam asinsvada diametram. Skat. produkta marķējumu, lai noteiktu atbilstošu uzpildes spiedienu. Stenta izplešanas laikā jāizmanto

fluoroskopiskā vizualizācija, lai izvērtētu optimālo stenta diametru pret asinsvada lielumu. Lai nodrošinātu optimālu izplešanas un atbilstošu izmēru, stentam ir jābūt pilnvērtīgā kontaktā ar arteriālo asinsvadu sienām.

#### Piezīmes:

- Izvairieties no stenta izplešanas, ja tas nav novietots optimālā pozīcijā. Nepārsniedziet marķējumā norādīto nominālo pārraušanas spiedienu. Pārlieku liela vai nepietiekama stenta izplešanās var radīt komplikācijas.
- Nepārsniedziet marķējuma atbilstības tabulā norādītās stenta izplešanās vērtības.
- Ja piekļuves bojājumam vai ievades sistēmas izņemšanas laikā pēc stenta implantācijas jūtama pretestība, visa sistēma jāizņem kā viena vienība.
- Pielieciet rotējošo hemostatisko vārstu.

## C. ATVĒRŠANA UN IZŅEMŠANAS PROCEDŪRA

- Iztukšojiet balonu, radot negatīvu plūsmu uzpildes ierīcē. Gaidiet, līdz balons pilnībā iztukšojas. Balona iztukšošanās jāpārbauda, pārliecinoties, ka tajā vairs nav kontrastvielas.
- Pilnībā atveriet rotējošo hemostatisko vārstu.
- Ļoti lēni izņemiet balonu no stenta, uzturot negatīvu spiedienu, lai to uzmanīgi atvienotu no stenta.
- Pēc tam, kad balons ir pilnībā iztukšots, rūpīgi noņemiet ievades sistēmu no vadības katetra, izmantojot fluoroskopiju un saglabājot vadības vada pozīciju.
- Pielieciet rotējošo hemostatisko vārstu.

**Piezīme:** Ja, izņemot stenta ievades sistēmu, jūtama neparasta pretestība, sistēma un vadības katetrs jāizņem kā viena vienība. Tas jā dara ar tiešas fluoroskopiskas vizualizācijas palīdzību.

- Atkārtojiet angiogrāfijas attēlveidošanu, lai piekļūtu stenta ievades zonai. Ja stents nav pietiekoši atvēries, rūpīgi pozicionējiet sākotnējo ievades sistēmu vai citu atbilstoša diametra katetru un atkārtojiet iepriekšējos soļus, lai nodrošinātu stenta izplešanas līdz nepieciešamajam diametram.

Stenta izņemšanas metodes (papildu vadu, izņemšanas ierīču un knaibļu lietošana) var radīt papildu traumas vainagartērijām un/vai vaskulārās piekļuves vietai. Iespējamās komplikācijas ir asiņošana, hematomas un pseidoaneirisms.

## GARANTIJAS NOTEIKUMI

Alvimedica garantē, ka šī ierīce ir konstruēta un ražota ar nepieciešamo rūpību. Individu bioloģisko atšķirību dēļ neviens produkts nevar būt 100% efektīvs visos gadījumos. Tā kā Alvimedica nekontrolē produkta lietošanas apstākļus pēc tā iegādes, kā arī pacientu atlasu un produkta izmantošanas metodes, Alvimedica nesniedz tiešas vai netiešas garantijas par produktu, tostarp par tā derīgumu tirdzniecībai un/vai noteiktu uzdevumu izpildei. Alvimedica nav tieši vai netieši atbildīgs par traumām vai kaitējumu personām vai to nāvi neatbilstošas produkta izmantošanas gadījumā; kā arī Alvimedica nav tieši vai netieši atbildīgs par atkārtotas izmantošanas vai sterilizēšanas radītajām traumām, kaitējumu vai zaudējumu.

## INTELEKTUĀLĀ ĪPAŠUMA AIZSARDZĪBA

Alvimedica pieder visas preču zīmes, logotipi, izgudrojumi, zināšanas un prasmes, tehnoloģijas, informācija un citas šī produkta intelektuālā īpašuma īpašumtiesības. Alvimedica patur tiesības pieprasīt, uzsākt tiesvedību un/vai lūgt tiesu iestādēm lemt par kompensāciju par neatļautu vai ļaunprātīgu intelektuālā īpašuma izmantošanu

vai produkta izjaukšanu un neatļautu iepazīšanos ar tā darbības principiem.

## SUOMI

### CORACTO™ RAPAMYSIINI-ELUOINTI SEPELVALTIMOSTENTIN JAKELUJÄRJESTELMÄ

Lue huolellisesti kaikki ohjeet ennen käyttöä. Noudata kaikkia tämän ohjeen varoituksia ja varotoimia. Laiminlyönti voi johtaa komplikaatioihin.

#### LAITTEEN KUVAUS

##### 1. Coracto™ Rapamysiini-eluointi sepelvaltimostentin jakelujärjestelmä

CORACTO™ sepelvaltimon stenttijärjestelmä on EtO-sterilisoitu, kertakäyttöinen tuote joka koostuu laajennettavasta pallosta suonensisäisessä stentissä, joka on esiasennettu PCTA pallon nopeaan (MonoRail) jakelujärjestelmään. Stentti on valmistettu 316LVM lääketieteellisestä ruostumattomasta teräksestä. Stentti on saatavilla eri pituuksissa kuten 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm ja se voidaan laajentaa eri halkaisijoihin kuten 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm, and 4,0 mm. Stentin pinnoite koostuu rapamysiiniin vaikuttavasta aineesta ja ei-vaikuttavasta PLGA, kopolymeeri of poly(D,L-laktinen-ko-glykooli-happo suhteessa 50:50. Lääkkeen kuormitus on 1,7 µg rapamysiini/mm2 per koko stentin pinta.

Stentin sisäläpimitä (mm)	Stentin pituus (mm)	Vähimmäis ohjaukatetrin yhteysovipuvus ID	Nimellinen paine (atm)	Mitoitettu paine (atm)
2.50	9-13-17-21-24-28	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5 F (1,4 mm / 0,056")	8	16

#### 2. Lääkkeen komponentin kuvaus

Rapamysiini on makrosyklinen laktinotuote maaperän bakteerista Streptomyces hygroscopicus. Sen kemiallinen kaava on C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>13</sub> ja molekyylipaino 914,2g/mol. Kemiallinen nimi rapamysiinille on (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R,34aS) 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecahydro-9,27-dihydroxy-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclohentriontine-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone.

#### MITÄ LAITTEEN MUKANA TOIMITETAAN

CORACTO™ Rapamysiini-eluointi sepelvaltimostentin jakelujärjestelmä toimitetaan käyttöohjeiden kera jokaisessa pakkauksessa.

Steriili: Tämä laite on steriloitu eteenioksidilla. Ulompi folio pussi on tarkoitettu suojaamaan valolta ja kosteudelta (sisältää kuivausainetta (silika-geeliä), joka imee kosteutta). Tämän steriilin pakkauksen foliopussin sisältö on steriili. Hävitä silikaageelipussi pakkauksen mukana.

**Kertakäyttöinen:** Tämä laite on kertakäyttöinen. Älä steriloi uudelleen. Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.

**Säilytys:** Säilytä kuivassa, pimeässä, viileässä paikassa. Suojaa valoilta. Älä poista laatikosta kunnes olet valmis käyttämään. Säilytä 25°C asteessa; kuljetuksen aikana lämpötilan tulee olla 10-30°C astetta.

#### INDIKAATIOIT

Potilaat joilla on symptomaattinen iskeeminen sydänsairaus joka liittyy ahtaisiin tai jatkuvaan tukkeutuihin leesiioihin (≤30 mm) sepelvaltimoissa (suoni läpimitältään 2,5 mm - 4,0 mm) ja jotka ovat

oikeutettu PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) toimenpiteisiin.

#### VASTA-AIHEET

- Potilaat, joilla verihutiule- ja/tai antikoagulaatiohoito on vasta-aiheinen.
- Potilaat joilla on vamma, joka estää täydellisen pallolaajennuksen inflaation tai stentin tai jakelujärjestelmän sijoittamisen.
- Potilaat, joilla on yliherkkyys tai kontraindikaatio siroimuksille (rapamysiini) tai rakenteellisille yhdisteille kuten zotarolimus, everolimus, takrolimus, tai vastaavia lääkkeitä, tai mikä hyvänsä analoginen tai johdannainen.
- Potilaat, joilla on tunnettu allergia metalleja tai varjainetta kohtaan.

#### VAROITUKSET

- Tuotetta saa käyttää vain kokeneet lääkärit, jotka on koulutettu riittävästi pallolaajennustoimenpiteiden tekniikoihin.
- Menettelyn saa suorittaa vain sairaaloissa, joissa sepelvaltimon ohitusleikkaus voidaan suorittaa nopeasti mahdollisen vahingollisen hengenvaarallisen komplikaation varalta.
- Potilaiden katselmuks on tarpeen, tromboosin, verisuonten komplikaatioiden ja/tai verenvuoto riski.
- Ennen tuotteen käyttöä lue kaikki käyttöohjeet huolellisesti ennen toimenpidettä.
- Älä käytä tuotetta mikäli steriili pakkkaus on vahingoittunut, laitteessa on näkyviä vaurioita tai kiertymiä.
- Älä käytä tuotetta viimeisen uudelleenkäytön jälkeen.
- Älä uudelleenkäytä, uudelleen prosessoi tai steriloitu tuotetta. Tämä vaikuttaa tuotteen suorituskykyyn. Tuote ei ehkä kestä uudelleenkäyttöä. Katetrin komponenttien puhdistaminen tai uudelleenkäyttö voivat altistaa biologisille ainesosille, johtaan haittavaikutuksiin käytön yhteydessä.
- Potilaille tulee soveltaa asianmukainen antikoagulantti-ja/tai verihiutaleiden hoito. Stentti tromboosi voi ilmetä sopimattoman lääkähoidon aikana.
- Kun istutat päällekkäisiä stenttejä, käytä samaa materiaalia olevia stenttejä estääksesi korroosion.
- Henkilöt jotka ovat allergisia ruostumattomalle teräkselle, voivat kärsiä allergisista reaktioista.
- Mikäli tunnet vastuksen leesion syötön aikana tai jakelujärjestelmän poiston aikana, sinun tulee poistaa koko järjestelmä yhtenä yksikkönä.
- CORACTO™ stentti saavuttaa laajentuneen nimellishalkaisijan kun jakelujärjestelmän pallo on laajennettu 8 baarin paineeseen. Jakelujärjestelmän palloa ei tulisi paineistaa niin paljon että se ylittää suonen halkaisijan tai paineeseen joka ylittää määritellyn enimmäispaineen.
- Käytän jälkeen, tämä tuote saattaa olla mahdollisesti biovaara. Sinun tulisi käyttää tuotteiden käsittelyssä ja hävittämisessä hyväksyttyjä hoitokäytäntöjä että paikallisia lakeja sekä määräyksiä. Alvimedica ei ole vastuussa vaaroista ja/tai muista ongelmista, jotka saattavat aiheutua tuotteen virheellisestä käsittelystä ja/tai hävittämisestä.

#### VAROTOIMET

- Älä poista stenttiä jakelujärjestelmästä. Stenttiä ei voi poistaa ja asettaa pallokatetriin käyttöönnottoa varten.
- Mikäli tuotetta on hankalaa tunnistaa asianmukaisen dokumentaation mukaan, on suositeltavaa olla käyttämättä laitetta.
- Älä altista valolle liiallisen kauan aikaa.
- Säilytä tuote viileässä, kuivassa ja pimeässä paikassa.
- Älä ylitä arvioitua repeämissäpainetta (RBP), joka on ilmoitettu tuotteen etiketissä kun käytät pallolaajennusta. Tämä voi aiheuttaa

vakavia komplikaatioita, kuten dissektion, reitittymisen, vahingon suonen sisäseinämille, tromboosin, sydänlihaksen iskemian, muita kirurgisia toimenpiteitä, sydäninfarktin, rytmihäiriön, stentti embolian, tukoksen sepelvaltimolle tai kuoleman.

- Älä laajenna stenttiä, jos sitä ei ole asetettu oikein suoneen.
- Epätäydellinen stentin laajentuminen voi johtaa komplikaatioihin ja potilaan loukkautumiseen.
- Älä poista stenttiä sen jakelujärjestelmästä, sillä sen poisto saattaa vahingoittaa sitä/johtaa sen embolisatioon. Sepelvaltimon stentin jakelujärjestelmää käytetään yhtenä yksikkönä.
- Älä koskaan työnnä tai vedä laitetta mikäli tunnet vastusta, sillä tämä voi johtaa kudostrauman tai laitteen rikkoutumiseen. Mikäli tunnet epätavallista vastustusta mihin hyvänsä aikaan leesion sisäänkäynnissä ennen stenttiä käyttöä, stentti ja sen ohjaukatetri tulee poistaa yhtenä yksikkönä.
- Varmista että pallo on tyhjentänyt täysin ennen sen vetämistä pois hoidettavalta alueelta. Koko toimenpide tulee suorittaa laadukkaan läpivalaisukuvantamislaitteiden alla. Mikäli et voi varmistaa stentin sijaintia, älä laajenna sitä.
- Anna potilaalle tarvittaessa asianmukainen antikoagulantti-ja sepelvaltimoiden vasodilaatiohoito. Antikoagulanttihoito tulisi antaa nykyisten hoitosuosituksen mukaisesti ja jatkaa sen antamista toimenpiteen jälkeen lääkärin ohjeiden mukaisesti.
- Sijoitettava stentti saattaa vaarantaa haarautumisen avautumisen.
- Hoidettaessa useita leesiöitä, distaalinen etäisyys leesiosta tulee hoitaa ensin ja vasta tämän jälkeen proksimaaliset leesiöt. Tämä tekniikka vähentää tarvetta poikittaisen proksimaalisen stentin sijoittamiseen distaalisesta stentistä ja vähentää siirtymämuutoksia.
- Älä käytä ilmaa tai muita kaasumaisia aineita puhaltaaksesi palloa.
- Älä käytä kontrastinaiteita kuten Ethiodol tai Lipiodol.
- Älä altista jakelujärjestelmää orgaanisille liuottimille (kuten alkoholi, jne).
- On suositeltavaa poistaa irrotettava etiketti jäljitettävyystarvikkoiksi varten, ennen pakkauksen hävittämistä.
- Ole huoleellinen ylittäessasi askeettain käyttöön otettua stenttiä verisuonen ultraäänellä (VVUS), sepelvaltimoiden ohjauslankaa tai pallokatetriä jotta et häiritse stentin asetusta, paikkaa ja/tai geometria.
- Käytän jälkeen, tämä tuote saattaa olla mahdollisesti biovaara. Sinun on käytettävä tuotteiden käsittelyssä ja hävittämisessä hyväksyttyjä hoitokäytäntöjä että paikallisia lakeja sekä määräyksiä. Alvimedica ei vastaa tuotteiden käsittelystä ja hävittämisestä.

#### MRI-turvallisuus

Ei-kliniinen testaus on osoittanut, että stentti MR ehdollinen. Potilaat voidaan skannata turvallisesti seuraavin edellytyksin:

- Staattinen magneettikenttä 1.5 Teslaa (1.5T) tai 3.0 Teslaa (3.0T).
- Alueellinen kallistuskulma kentässä on vähemmän kuin tai yhtä suuri kuin 107°m.
- Normaali käyttö: Suurin koko kehon ominaisabsorptionopeus (SAR) ja:
  - 2,0 W/kg 15 minuutin skannaus normaalisti 1,5 T-kentässä.
  - 2,0 W/kg 15 minuutin skannaus normaalisti 3,5 T-kentässä.

#### 3.0 T Radiotaajuuslämpeneminen

Ei-kliniisissä testeissä joissa testattiin kelaerätettä, stentti tuotti 1,3°C lämpötilaeron kun käytettiin suurimmalle ominaisabsorptionopeudelle (SAR) 3.4 W/kg 15 minuutin ajan skannauksesta 3.0T MR-järjestelmällä (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A -ohjelmisto, München, Saksa). SAR:n skaalaa ja havaittu lämpötilaero tarkoittaa että SAR 2.0 W/kg tuottaa odotetusti 1.0 °C paikallisen lämpötilaeron.

### 1.5 T Radiotaajuuslämpeneminen

Ei-kliinisisä testeissä joissa testattiin kelaerätettä, stentti tuotti 1.1°C lämpötilaeron kun se altistettiin suurimmalle ominaisabsorptioopeudelle (SAR) 1.4 W/kg 15 minuutin ajan skannauksesta 1.5T MR-järjestelmällä (Siemens Espree, SYNGO MR B17 -ohjelmisto, München, Saksa). SAR:n skaalaus ja havaittu lämpötilaero tarkoittaa että SAR 2.0 W/kg tuottaa odotetusti 2.0 °C paikallisen lämpötilaeron.

**Varoitus:** RT lämpäemisongelma ei ole skaalattavissa staattisen kentän voimakkuuden kanssa. Laitteet jotka eivät tuota havaittavissa olevaa lämmitystä yhdessä kentässä, saattavat tuottaa korkeampia lämpötilaeroja toisessa kentässä.

### MR-artefakti

MR-kuvanlaatu voi vaarantua, jos kohdistettu alue on sama tai suhteellisen lähellä laitetta ja voi olla tarpeen optimoida kuvantamisen parametreja. Odotetun artefaktin muoto seuraa laitteen arvioituja ääriarvoja, ulottuen säteisesti 0,8 cm implantista. Kun laite on kuvattu standardujen mukaan, stentin lumenia ei voida nähdä.

### LÄÄKETIETEELLISII TIEDOT

#### Toimintamekanismi

Rapamysiini voi toimia systostaattisena ainesosana, estäen solujen jakautumista solusyklin alkuvaiheessa (G1-vaihe) ja solujen palautuminen lepötilaan. Rapamysiini sitoutuu ensin syklofiiliiniin FKBP12, ja tämä yhdistelmä sitoutuu ja estää mTOR:n toiminnon (mammalian target of rapamycin - rapamysiinin nisäkäs tavoite), seriini treonini kinaasi ottaa haltuun roolit kuten solujen kasvu, leviämisen ja selviytymisen. mTOR toimii keskinäisenä säätelijänä, säädellen muuttuvaa aloittamista eukaroottisen 4E kautta, ja ribosomaalisen p70 S6 kinaasin kulkua.

#### Aineenvaihdunta

AineenvaihduntaRapamysiini metaboloituu laajalti maksan CYP3A4-järjestelmässä ja toimii myös substraattina p-glykoproteiinin pumpulle suolen seinämässä. Rapamysiini raivaus vaikuttaa sekä näihin reitteihin ja vaikuttaa laajaan määrään potilaiden vaihteluista. Suurin osa seitsemästä aineenvaihduntatuotteesta muodostuu O-demetylaasin tai hydroksylaation kautta. Metaboliittien osuus on alle 10 prosenttia rapamysiinin immunosuppressiivisesta toiminnasta. Nämä metaboliitit erittyvät sappeen ja ulosteeseen. Rapamysiinin puoliintumisaika vaihtelee 57-62 tuntia, tehden vuorokautisesta annostelusta mahdollista. Farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että yli 15 ng/ml plasma-tasot ovat helposti saavutettavissa ja hyvin siedetty potilailla, jotka käyttävät rapamysiiniä. Kuitenkin, rapamysiinin ollessa hyvin rasvaliukoinen, lähes mikään lääke ei pääse verenkiertoon stentin asettamisen aikana leesion ja stentin implantaation jälkeen, diffuusion kaltevuus suosii eluution suoraan kudokseen, rajoittaen jälleen vapaan rapamysiinin määrää verenkierrossa.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset käyttäessä suun kautta otettavaa rapamysiiniä

Coracto™ Rapamysiini-eluointi sepeivaltimostentin jakelujärjestelmälle ei ole suoritettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimusta. Rapamysiini metaboloituu laajasti sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) suolen seinämän ja maksan läpi, virraten ulos ohutsuolen epiteelisolujen kautta P-glykoproteiinin (P-gp) kautta. Siksi systemaattisesti imeytynyt rapamysiini imeytyy ja myöhemmin poistuu lääkeiden kanssa jotka vaikuttavat näihin proteiineihin. Estäjät CYP3A4 ja P-gp voivat nostaa rapamysiinin tasoja, kun taas induktorit CYP3A4 ja P-gp voivat laskea rapamysiinin tasoja. Farmakokineettiset vuorovaikutukset suun kautta otettavan rapamysiinin ja samalla aikaa otettujen lääkkeiden kanssa käsitellään jäljempänä. Lääkkeiden yhteiskäyttötutkimusta ei ole

suoritettu muille lääkkeille kuin alla mainituille.

#### • Ketokonatsoli

Moniaannoksen ketokonatsolin anto vaikutti huomattavasti imeytymisen tasoon ja nopeuteen ja rapamysiinin vaikutukseen kun se otettiin suun kautta, johtaen rapamysiinin arvoihin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  ja AUC, josta 4.3-kertaisesti, 38%, ja 10.9-kertaisesti. Kuitenkin, t1/2 rapamysiinin terminaali ei muuttunut. Kerta-annoksen rapamysiini ei vaikuttanut tasapainotilan 12 tunnin plasman ketokonatsolinpitoisuuteen. On suositeltavaa, että rapamysiinin oraaliliuosta ja suun kautta otettavia tabletteja ei anneta ketokonatsolin kanssa.

#### • Rifampiini

Esihoito 14 terveen vapaaehtoisen potilaan kanssa jotka ottivat useita annoksia rifampiinia, 600 mg päivässä 14 päivän ajan, jota seurasi yksi 20 mg annos rapamysiiniä, lisäsi huomattavasti oraalisen-annoksen välitystä 5.5-kertaisesti (alue = 2.8 - 10), joka esittää keskiarvon laskua AUC:ssa ja  $C_{max}$  jopa 82% ja 71%. Potilailla, jos rifampiini on merkitty, sinun tulisi harkita vaihtoehtoisen terapettien aineen käyttöä jolla on pienempi entsyymi induktio.

#### • Diltiatseemi

Samanaikaisesti suun kautta otettu 10 mg rapamysiinin oraalista liuosta ja 120 mg diltiatseemiä 18 terveellä vapaaehtoisella vaikutti huomattavasti rapamysiinin hyötyvaikutukseen. Rapamysiinin  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  ja AUC lisääntyivät 1.4-, 1.3-, ja 1.6-kertaisiksi. Rapamysiini ei vaikuttanut diltiatseemin farmakokinetikkaan tai sen aineenvaihduntatuotteisiin desacetyldiltiazem ja desmetyldiltiazem.

#### • Siklosporiini

Kerta-annoksen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia siklosporiinin ja rapamysiinin välillä tutkittiin kahden suun kautta otettavan valmisteen tutkimuksessa, käyttäen 24 tervettä vapaaehtoista. Verrattuna tuloksiin kun oraalinen rapamysiini annettiin erikseen, oraalinen anto 10 mg rapamysiiniä 4 tuntia yksittäisen annostuksen 300 mg siklosporiinin pehmeitä gelatiinikapseleita nosti vapaata rapamysiinin AUC:ia 33% - 80%, nostaten samalla vapaan rapamysiinin  $C_{max}$  arvoa 33% - 58%, riippuen sirolimuusin formalaatiosta. Rapamysiinin puoliintumisaika ei muuttunut merkittävästi. Siklosporiinin keskiarvoinen AUC ja  $C_{max}$  eivät muuttuneet merkittävästi.

#### • Lääkkeet joita voidaan antaa hoidon yhteydessä ilman säännönsannostelua

Emme ole löytäneet kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan rapamysiinin kanssa. Rapamysiini ja allaolevat lääkkeet voidaan antaa hoidon yhteydessä ilman säännönsannostelua

- Asikloviiri
- Digoxin
- Gliburidi
- Nifedipiini
- Norgestreeili/etinyyliestradioli
- Prednisoloni
- Sulfametoksatsoli/trimetopriimi

#### • Muiden lääkkeiden yhteisvaikutukset

Lääkkeet, jotka voivat lisätä rapamysiinin verenpitoisuutta ovat:

- Kalsiuminestäjät: nikardipiini, verapamiili
- Sienilääkkeet: klotrimatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli
- Makrolidiantibiootit: Klaritromysiini, erytromysiini, troleandomysiini
- uoansulatuskanavan prokineettiset aineet: sisapridi, metoklopramidi
- Muut lääkkeet: bromokriptiini, simetiidi, danatsoli, HIV-

proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri)

Lääkkeet, jotka voivat vähentää rapamysiinin tasoa ovat:

- Antikonvulsantit: karbamatepiini, fenobarbitaali, fenytoiini
- Antibiootit: rifabutiini, rifapentiini

Nämä luettelot eivät ole tyhjentäviä.

Pida huolta käyttäessä lääkkeitä tai muita aineita jotka metaboloituvat CYP3A4:n kanssa, suorittaessasi yhteisannostelua CORACTO™ stenttejen kanssa.

#### • Greippimehu:

Greippimehu vähentää rapamysiinin CYP3A4-välitteistä aineenvaihduntaa.

#### • Kasvipäriset valmistet:

Mäkikuismaa (Hypericum perforatum) vaikuttaa CYP3A4 ja P-glykoproteiineihin. Rapamysiini sellaisenaan substraatti sytokromi CYP3A4 ja P-glykoproteiiniille, joten on mahdollista että mäkikuisman käyttö potilailla, jotka saavat CORACTO™ stentin, käyttö voi johtaa rapamysiinin tason vähentymiseen.

#### • Rokotus

Immunosuppressanttien käyttö voi vaikuttaa rokotuksen vaikutukseen. Rokotuksien vaikutukset voivat olla tämän vuoksi hieman tehottomampia CORACTO™ stentin asentamisen jälkeen. Elävien rokotteiden käyttöä on vältettävä. Elävien rokotteisiin kuuluu, rajoittamatta, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, suullinen polio, BCG, keltakuume, vesirokko ja Ty21a lavantauti.

#### • Lääkelaboratorion testien vuorovaikutus

Ei ole olemassa tutkimuksia kuinka rapamysiini käyttäytyy yleisesti käytetyissä kliinisissä laboratoriotesteissä.

Mutageenisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymisvyyden toksikologia  
Genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta CORACTO™ stenteissä ei ole arvioitu. Kuitenkin genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta rapamysiinissä on tutkittu niin bakteeri- kuin nisäkkäiden soluissa in vitro -tilassa ja laboratorioeläimissä in vivo -tilassa.

Rapamysiini ei ole genotoksinen in vitro-bakteerimäärityksessä, kiinanhamsterin munasarja poikkeavuusmäärityksissä, hiiren lymfoomamäärityksessä tai in vivo-hiiren mikrotumamäärityksessä.

Mahdolliset haittavaikutukset liittyen rapamysiiniin ovat (suun kautta otettava):

- Epänormaalit maksa-arvot
- Anemia
- Nivelkipu
- Ripuli
- Hyperkolesterolemia
- Yliherkkyys mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktisia-tyyppiset reaktiot
- Hypertriglyseridemia
- Hypokalemia
- Infektio
- Interstitiaalinen keuhkosairaus
- Leukopenia
- Lymfooma ja muita pahanlaatuisia
- Trombosytopenia

#### MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

- Muut toimet (fotoimoinpiteit, kirurgiset toimenpiteet (hätätilanteissa suoritettu ohitusleikkaus)
- Allergiset tai lääkkeiden reaktiot verihutiälaiden toimintaan vaikuttavat aineet /verenhytyymistä estävät aineet /kontrasti medium/stentti materiaali
- Rytmihäiriö
- Sydämen tamponaatio
- Vahingot terveelle verisuonen sisäkalvolle
- Kuolema
- Ruodinta
- Veritulppa (ilma)
- Verenvuoto
- Hematooma
- Infektio
- Sydäninfarkti
- Sydänlihaskemial
- Reiitys
- Pseudovaltimonpullistuma
- Restenoosi (vaatii ja/tai ei tarvitse re-interventiota)
- Stentti embolia
- Stentin tromboosi (myös myöhään ja hyvin myöhään)
- Aivohalvau
- Tromboosi
- Sepelvaltimon tukos
- Verisuonten kouristus

#### KÄYTTÖOHJEET

Tarvittavat materiaalit (Huomautus: Nämä materiaalit eivät ole tuotteen mukana)

MATERIAALI
Sopiva ohjaava katetri
10-20 cc ruiskut
Steriihi hepariinisoiu keittosuolaliuos
0.014" ohjain
Sisäänviejäholkki
Pyörivä hemostaattinen venttiili
Kontrasti laimennettu 1:1 keittosuolaliuksella
Inflaatiolaitte
Kolmitiehana
Sopiva antikoagulaatio ja verihutiälaiden lääkitys

#### A. VALMISTELU

1. Tarkista tuotteen pakkaus ja steriiliys vaurioita.  
**Huomautuksia:**
  - Älä käytä laitetta, jos sisäpakkauksen steriiliys on vaarantunut, pakkaus on vaurioitunut tai laitteen merkinnät ovat puutteellisia.
  - Ennen kuin aloitat käsittelyn, valmistele inflaatiolaitte käyttöohjeiden mukaisesti.
2. Irrota varovasti järjestelmä suojaletkusta.
3. Varmista että stentin halkaisija ja pituus ovat käsiteltävän suonen kokoisia.  
**Huomautuksia:** Oikea stentin mitoitus on tärkeää onnistuneen stenttauksen osalta. Yleensä stentin koon on valittava vastaamaan suonen halkaisija että vastattava leesion pituuteen. Hieman isompi stentti on aina parempi kuin alamittainen.

4. Poista tuote varovasti pakkauksesta ja tarkista huolellisesti silmukka- mutka tai muilla vahingoilla. Vältä koskemasta muita ulkopintoja ennen käyttöä potilaalla, ylläpitääksesi tuotteen steriiliyden
5. Kätki alaspäin, suuntaa stentin jakelujärjestelmä pystysuunnassa. Tutki tuote ja varmista, että stentti on keskitetty röntgensuojattujen kultamerkkintöjen mukaan.

#### Huomautuksia:

- Mikä hyvänsä vahinko jakelujärjestelmälle voi alentaa odotettuja suoritusarvoja.
  - Älä käytä, mikäli huomaat vian tuotteessa.
  - Älä kosketa tai käsittele stentin runkoa estääksesi vikojen muodostumista tai stentin syrjäytymistä paikoltaan.
6. Valmistele inflaatiolaitte laimennetulla varjoaineella.
  7. Täytä 20 cc injektioiruisku suolaliuksella. Huuhtelee huolellisesti ohjauslangan lumen rutiinoinnaisella tavalla.
  8. Liitä inflaatiolaitte hanaan ja liitä hana tämän jälkeen inflaatioporttiin. Varmista, että osat liittyvät yhteen oikein. Valmistele inflaatiolaitte valmistajan ohjeiden mukaisesti.
  9. Kun olet vienynt stentin oikeaan sijaantiin tavoiteleesioon, avaa sulkuhana jakelujärjestelmästä ja vedä negatiivista kunnes saat lumenin ulos jakelujärjestelmästä ja vapautta se tämän jälkeen neutraaliin asemaan.
- Huomautuksia:**
- Älä käytä ilmaa tai muita kaasumaisia aineita puhaltaaksesi palloa.
  - Älä aseta negatiivista painetta stentin jakelujärjestelmään ennenkuin olet asettanut stentin kohdeleesioon.
10. Tämä menettely (vaihe 9) voidaan toistaa 2-3 kertaa poistaaksesi täysin ilman stentin jakelujärjestelmästä.

#### Huomautuksia:

- Sama menettely voidaan tehdä ruiskulla inflaatio-laitteen sijasta.
  - Älä sovelle alipainetta järjestelmään jossa on inflaatiolaitte, samalla kun käytät jakelujärjestelmää verisuonissa. Tämä saattaa aiheuttaa stentin syrjäytymisen paikaltaan.
11. Varmista että katetrin sisäänviejäholkki/ohjauskatetri ovat vakaita.

#### B. TOIMITUS JA KÄYTTÖÖNOTTO

1. Valmistele suoneen alue PTCA käytännön mukaisesti.
2. On erittäin suositeltavaa valmiiksi esilaajentaa leesio PTCA-katetrilla.
3. Vie stentin jakelujärjestelmä ohjelangan mukaan (enim. läpim. 0.014") hemostaattisen venttiiliin läpi. Hemostaattinen venttiili tulee olla täysin auki, kun tuote otetaan käyttöön.  
**Huomautuksia:** Mikäli kohtaat vastusta, älä pakota tuotetta sisään, sillä tämä saattaa aiheuttaa stentin vahingoittumisen tai stentin eriytymisen pallosta. Varmista, että ohjauskatetri on oikeassa asennossa ja sen kärki on paikallaan.
4. Etene stentin jakelujärjestelmällä fluorooskoopin visuaalisoinnin alla.
5. Aseta stentti leesion ympärille käyttämällä proksimaalista ja distaalista röntgenpositiivista merkintää pallossa viitekohtana.
6. Laajenna stentti varovasti ilmaamalla pallo kohdennettuun suonen halkaisijaan. Seuraa tuotteen merkintöjä oikean paineen osalta. Sinun tulee käyttää stentin laajentamisen aikana fluorooskoopista visuaalisointia arvioidaksesi optimaalisen stentin halkaisijan verrattuna suoneen. Optimaalinen kasvu ja oikea mitoitus vaatii, että stentti on täysin yhteydessä valtimon seinään.  
**Huomautuksia:**
  - Stentin laajentamista ei saa suorittaa mikäli stentin sijoitus ei

ole paras mahdollinen. Älä ylitä arvioitua repeämisspainetta (RBP), kuten on ilmoitettu tuotteen etiketissä. Stentin ylimääräinen laajentaminen ja aliaajentuma voi johtaa useihin eri komplikaatioihin.

- Älä laajenna stenttiä yli etiketissä annettua kaavion.
- Mikäli tunnet vastuksen leesion syötön aikana tai jakelujärjestelmän poiston aikana, sinun tulee poistaa koko järjestelmä yhtenä yksikkönä.
- 7. Kiristä hemostaattinen venttiili

#### C. KÄYTTÖÖNOTTO JA POISTO

1. Tyhjennä pallo vetämällä inflaatiolaitteen negatiivista. Anne laitteelle riittävästi aikaa tyhjentä. Pallon deflaatio tulee varmentaa pallon kontrastin puuttumisesta.
2. Avaa täysin pyörivä hemostaattinen venttiili.
3. Vedä pallo hyvin hitaasti stentistä ylläpitäen samalla alipainetta vetääksesi hellästi pallo stentistä.
4. Kun pallo on tyhjennetty kokonaan, vedä jakelujärjestelmä ohjauskatetrin fluorooskoopin alla pitämällä samalla ohjauslangaa asemassa.
5. Kiristä hemostaattinen venttiili  
**Huomautuksia:** Mikäli koet epätavallista vastusta kun poistat jakelujärjestelmää, stentin jakelujärjestelmä ja ohjaava katetri tulisi poistaa yhtenä yksikkönä. Tämä tulee tehdä fluorooskoopin valaisun alla.
6. Toista angiografinen kuvaus arvioidaksesi stentin aluetta. Kun stentti on aliaajentunut, aseta jakelujärjestelmä tai toinen katetri asianmukaisen halkaisijan mukaisesti ja toista aimmat vaiheet laajentaaksesi stentin haluttuun läpimitaan.

Stentin hakumenetelmät (muiden lankojen, johtojen tai pihien käyttö) voivat johtaa ylimääräiseen traumaan sepelvaltimolle ja/tai suonen alueelle. Komplikaatioita voivat olla verenvuoto, hematooma tai pseudovaltimonpullistuma.

#### TAKUUEHDOT

Alvimedica takaa, että tämän välineen suunnitteluun ja valmistukseen on käytetty kohtuudella aikaa. Koska yksilöissä on biologisia muutoksia, mikään tuote ei ole 100% tehokas joka tapauksessa. Tämän vuoksi, ja koska Alvimedicalla ei ole mahdollisuutta vaikuttaa olosuhteisiin tuotteen myymisen jälkeen, potilaiden valintaan tai tuotteen käyttötapaan; Alvimedica ei anna mitään takuuta tuotteelle, ilmaistua tai jllaistua, ilman rajoituksia, muutoin kuin että tuote soveltuu myyntiin ja/tai sille tarkoitettuun käyttötapaan. Alvimedica ei ole suoraan tai välillisesti vastuussa vahingosta ja vahingoista, tai menetyksestä joka johtuu tuotteen väärinkäytöstä. Alvimedica ei myöskään vastaa tai ota vastuuta, suorasta tai välillisestä vahingosta, vahingoista tai menetyksistä, jotka voivat johtua tuotteen uudelleenkäytöstä tai uudelleen steriloinnista.

#### TEKIJÄNOIKEUSSUOJA

Kaikki tavamerkit, logot, tietotekniikka, osaaminen, keksinnöt, liikesalaisuudet ja muut immateriaalioikeudet tähän tuotteeseen kuuluvat yksin Alvimedicalle. Alvimedica pidättää kaikki oikeudet vaatia, haastaa oikeuteen ja/tai haakea apua oikeusviranomaisilta tuotteen rikkomistapauksissa tekijänoikeuksien luvattoman käytöstä tai väärinkäytöstä.

## EESTI

### CORACTO™ RAPAMÜTSIINI ELUEERIV KORONAARSTENDI JAOTUSSÜSTEEM

Lugege hoolikalt kõiki juhendeid enne kasutamist. Järgige kõiki nende juhendeid hoiatusti ja ettevaatusabinõusid. Nõude eiramine võib põhjustada tüsistusi.

#### SEADME KIRJELDUS

##### 1. Coracto™ rapamütsiini elueeriva koronaarstendi jaotussüsteem sisaldab:

CORACTO™ koronaarstendi süsteem on ühekordselt kasutatav ETO-steriliseeritud toode ja koosneb ballooniga laiendavast intrakonaarsest stendist, mis on eelnevalt paigaldatud PTKA ballooni kiirvahetus (monorelss) paigaldussüsteemile. Stent on valmistatud nn meditsiinilisest roostevabast terasest 316LVM. Stente on saadaval mitmes pikkuses, sealhulgas 9 mm, 13 mm, 17 mm, 21 mm, 24 mm, 28 mm, 32 mm ning neid saab laiendada erinevate läbimõõdudeni, sealhulgas 2,5 mm, 2,75 mm, 3,0 mm, 3,5 mm ja 4,0 mm. Juhetraadi maksimaalne läbimõõt, mis sobib kasutamiseks süsteemiga, on 0,014 tolli. Stendi kate sisaldab toimeainet rapamütsiini ja mitteaktiivset koostisosa PLGA (polü(D, L-laktiidi-koglükooliidi) kopolümeer) vahekorras 50:50. Ravimi kaal kogu stendi pinnal on 1,7 µg rapamütsiini/mm<sup>2</sup>.

Stendi steslaimbüöt (mm)	Stendi pikkus (mm)	Vähim juhtekateetri ühilduvuse ID	Nimirõhk (atm)	Arvestuslik purunemiserõhk (atm)
2,50	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
2,75	9-13-17-21-24-28	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
3,50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16
4,00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1,4 mm / 0,056")	8	16

#### 2. Ravimikomponentide kirjeldus

Rapamütsiin on laktooni makrotsükiline produkt, mida toodab pinnasebakter *Streptomyces hygroscopicus*. Selle molekulaarvalem on C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>13</sub> ja molaarmass 914,2 g/mol. Rapamütsiini keemiline nimetus on (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS) 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34, 34a-hexadekahüdro-9,27-dihüdroksü-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hüdroksü-3-metoksütsükloheksüül]-1-metüületüül]-10,21-dimetoksü-6,8,12,14,20,26-hexametüül-23,27-epoksü-3H-pürido[2,1-c][1,4]oksaatsükleenriantiin-1,5,11,28,29 (4H, 6H, 31H)-pentoon.

#### KUIDAS TOODE TARNITAKSE

Coracto™ rapamütsiini elueeriva koronaarstendi jaotussüsteemi iga pakendikarp on varustatud üheainsa kasutusjuhendiga.

**Steriliseerimine:** See seade on steriliseeritud etüleenoksiidiga. Väline fooliumümbris on mõeldud kaitseks üksnes valguse ja niiskuse eest (jääknikuse imamiseks on lisatud väike kuivatusainet (silikageeli) sisaldav paberpakike). Fooliumümbrise sees asuva steriilise pakendi sisu on steriilne. Hävitage silikageeli kotike koos pakendiga.

**Ühekordseks kasutamiseks:** See seade on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks. Ärge steriliseerige. Ärge kasutage avatud või kahjustatud pakendi sisu.

**Ladustamine:** Hoida kuivas, pimedas, jahedas kohas. Hoida valguse eest kaitstult. Ärge eemaldage pakendist seni, kuni ollakse valmis kasutama. Hoida temperatuuril 25 °C; lubatud kõrvalekalded 10-30 °C.

#### NÄIDUSTUSED

Patsientidele, kellel on südame isheemiatõve sümptoomid koos pärgarterite (veresoone läbimõõduga 2,5 – 4,0 mm) stenootiliste või restenootiliste kahjustustega (≤30 mm) ja kellele on määratud PTKA (perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastika) protseduurid.

#### VASTUNÄIDUSTUSED

- Patsiendid, kellele on vastunäidustatud trombotsüütide vastane ravi ja/või antikoagulantravi.
- Patsiendid, kelle kahjustus hinnanguliselt takistab angioplastika ballooni täielikku täitmist ning stendi või paigaldussüsteemi õiget paigutamist.
- Patsiendid, kellel esineb üldtundlikkus või on vastunäidustus sirolimus (rapamütsiini) või sarnase struktuuriga ühendite suhtes: zotarolimus, everolimus, takrolimus või samalaadsed ravimid, nende mis tahes analoogid või derivaadid.
- Patsiendid, kellel on teadaolev allergia metalli või kontrastaine suhtes.

#### HOIATUSED

- Toodet peaksid kasutama üksnes kogunud arstid, kes on saanud vajaliku väljaõppe perkutaanse koronaarangioplastika tehnikate osas.
- Protseduuri peaks tegema üksnes haiglates, kus võimalike kahjustavate või eluohtlike tüsistuste korral saab kiiresti läbi viia erakorralise pärgarterite šunteerimise.
- Patsientide kaalutletud valik on vajalik tromboosi, vaskulaarsete komplikatsioonide ja/või verejooksu juhtumete riskide korral.
- Enne toote kasutamist ja enne protseduuri lugege kõiki kasutusjuhendeid hoolikalt.
- Ärge kasutage toodet, kui steriilise pakendi terviklikkus on ohustatud või kui seade tundub olevat purunenud või keerdus.
- Ärge kasutage toodet peale tarvitamise lõpptähtaeva.
- Ärge taaskasutage, tõdelge ümber ega steriliseerige toodet. See mõjutab toote jõudlust. Toode ei pruugi olla võimeline vastu pidama taaskasutamise pingeid. Bioloogiliste materjalidega kokku puutunud kateetri komponentide puhastamine või ümbertõulemine võib põhjustada kahjuliku toimet.
- Patsientidele tuleb kohaldada asjakohast antikoagulantravi ja/või trombotsüütide vastast ravi. Sobimatu meditsiinilise ravi korral võib tekkida stendi tromboos.
- Implanteerides kattuvaid stente, kasutage metallikorroosiooni võimaluse vältimiseks samast materjalist stente.
- Roostevaba terase allergia all kannataval isikul võib see implantaat esile kutsuda allergilise reaktsiooni.
- Kui pärast stendi paigaldamist on tunda mis tahes takistusi mis tahes ajal kahjustusele juurdepääsu või paigaldussüsteemi eemaldamisel, tuleb kogu süsteem eemaldada ühtse tervikuna.
- CORACTO™ stent jõuab nominaalse dilateerunud läbimõõduni, kui paigaldussüsteemi ballooni on täidetud rõhul 8 baari. Paigaldussüsteemi ballooni ei tohiks täita nii kõrgetel rõhkudel, et stent laieneks soone valendiku läbimõõdust enam või eelnevalt määratletud kõrgema rõhku ületaval rõhkul.
- Kasutamise järel võib see toode osutada võimalikuks bioloogiliseks ohuks. Toodete käitlemine ja hävitamine peaks olema kooskõlas heakskiidetud meditsiinilise tava ja kohalduvate kohalike õigus- ja haldusnormidega. Alvimedica ei vastuta ohtude ja/või muude probleemide eest, mis võivad olla põhjustatud toodete väärast käsitsemisest ja/või hävitamisest.

#### ETTEVAATUSABINÕUD

- Ärge eemaldage stenti paigaldussüsteemist. Seda stenti ei saa eemaldada ja paigutada kasutuseks teisele balloonkateetrel.
- Kui toote korraldiku tuvastamist mõjutava sildi loetakst on mis

tahes moel kahjustatud, on soovitatav seadet mitte kasutada.

- Ärge jätke valguse kätte liiga pikaks aegad.
- Säilitage toodet jahedas, kuivas ja pimedas.
- Ärge ületage ballooni täites arvestuslikku purunemiserõhku, mis on määratud toote sildil. See võib põhjustada raskeid tüsistusi, nagu dissektsioon, perforatsioon, intima kahjustused, tromboos, müokardiisheemia, täiendav kirurgiline sekkumine, müokardiinfarkt, arütmia, stendi embolia, pärgarterite täielik oklusioon ja surm.
- Ärge laiendage stenti, kui see pole soonde õigesti paigutatud.
- Stendi mittetäielik laiendamine võib põhjustada protseduurilisi tüsistusi, mille tulemuseks on patsiendi vigastus.
- Ärge eemaldage stenti selle paigaldussüsteemist, kuna eemaldamine võib kahjustada stenti ja/või tuua kaasa stendi embolisatsiooni. Pärgarteri stendi paigaldussüsteemi kasutatakse ühtse tervikuna.
- Ärge kunagi viige seadet edasi või tõmmake tagasi tundmatu takistuse korral, sest see võib põhjustada koetrauma või seadme kahjustuse. Kui enne stendi paigaldamist mis tahes ajal on kahjustuse poole liitudes tunda ebatavalist takistust, tuleb stendisüsteem ja juhtekateeter eemaldada ühtse tervikuna.
- Enne balloonkateetri tagasi tõmbamist ravitavalt alalt veenduge, et ballooni on täielikult tühjendatud. Kogu protseduur tuleb teostada kõrgkvaliteedilise fluorooskoopilise kuvamisega. Kui stendi asukohta pole võimalik tunnustada, ärge laiendage stenti.
- Vajadusel tuleb protseduuri käigus teha patsientidele asjakohane antikoagulantravi ja pärgarterite vasodilatsioon. Pärast protseduuri tuleb arstil määrata kehtivatele meditsiinilistele suunistele vastav antikoagulantravi ja selle kestus.
- Stendi asend võib ohustada külgharu avatust.
- Mitmeid kahjustusi ravides tuleks algselt stentida distaalsem kahjustus, mis järele tuleb stentida proksimaalsem kahjustus. See tehnika leevendab vajadust ristata proksimaalne stent distaalselt stenti paigutades ning vähendab lahitlemise tõenäosust.
- Ärge kasutage ballooni täitmiseks õhku ega ühegi gaasi keskkonda.
- Ärge kasutage kontrastaineid Ethiodol ja Lipiodol.
- Ärge lubage paigaldussüsteemi kontakti orgaaniliste lahustitega (nt alkohol jm).
- Enne pakendi hävitamist on soovitatav eemaldatav silt jälgitavuse eesmärgil kõrvaldada.
- Olge ettevaatlik, kui ristate äsja paigaldatud stendi intravaskulaarse ultraheli (IVUS), koronaarse juhetraadi või balloonkateetriga, et vältida stendi paigaldamise, vastasseisu ja/või kujuga seotud häireid.
- Kasutamise järel võib see toode osutada võimalikuks bioloogiliseks ohuks. Toodete käitlemine ja hävitamine peab olema kooskõlas heakskiidetud meditsiiniliste tavade ja kohalduvate kohalike õigus- ja haldusnormidega. Toodete käsitsemine ja hävitamine pole Alvimedica vastustusalas.

#### MRT OHUTUS

Mittekliinilised katsed on näidanud, et stent vastab MR tingimustele. Patsiente võib ohutult skaneerida järgmistel tingimustel:

- Staatiline magnetväli 1,5 Tlesat (1,5 T) või 3,0 Tlesat (3,0 T).
- Suurim ruumiline gradientväli väiksem või võrdne 10 T/m.
- Tavaline tõrežiim: Suurim kogu keha erineelduvuskirius (SAR):
  - 2,0 W/kg, skaneerides 15 minuti jooksul normaalsel tõrežiimil 1,5 T.
  - 2,0 W/kg, skaneerides 15 minuti jooksul normaalsel tõrežiimil 3,0 T.

#### 3,0 T raadiosageduslik kuumutamine

Kehamähise ergastamisega mittekliinilistel katsetel oli stendi suurimaks temperatuurierinevuse kasvaks 1,3 °C 15 minutit kestval skaneerimisel suurima erineelduvuskirius (SAR) 3,4 W/kg juures 3,0

T MR süsteemis (Siemens Trio, SYNGO MR A30 4VA30A tarkvara, München, Saksamaa). Erineelduvuskiruse skaleerimine ja vaadeldud kuumutamise näitab, et erineelduvuskiruse 2,0 W/kg võiks anda alla 1,1 °C paikse temperatuuritõusu.

### 1,5 T raadiosageduslik kuumutamine

Kehamähi ergastamisega mittekliinilistel katsetel oli stendi suurimaks temperatuurierinevuse kasvaks 1,1 °C 15 minutit kestval skaneerimisel suurima erineelduvuskiruse (SAR) 1,4 W/kg juures 1,5 T MR süsteemis (Siemens Espree, SYNGO MR B17 tarkvara, München, Saksamaa). Erineelduvuskiruse skaleerimine ja vaadeldud kuumutamise näitab, et erineelduvuskiruse 2,0 W/kg võiks anda alla 2,0 °C paikse temperatuuritõusu.

**Hoiatu:** RF kuumutav toime ei skaleeru staatilise välja tugevusega. Seadmed, mille kuumutav toime ei avaldu ühe väljatugevusega, võivad näidata kohaliku kuumenemise suuri väärtusi teise väljatugevusega.

### MR moonutus

MR pildikvaliteeti võib ohustada see, kui huvipakkuv ala on sama või suhteliselt lähedal seadme asukohale ja vajalikuks võib osutuda MR kuvamisparameetrite optimeerimine. Artefakte loodetud kuju järgib seadme ligikaudset kontuuri ja ulatub radiaalselt kuni 0,8 cm kaugusele implantaadist. Kui seade on kuvatud standardis kirjeldatud järjestuste abil, ei saa stendi luumenit nähtavaks teha.

### TEAVE RAVIMI KOHTA

#### Toimemehhanism

Rapamütsiin võib toimida tsütostaatilise toimeainena, blokeerides rakkude proliferatsiooni varakult rakutsükklis (G1 faasis) ja saates rakud tagasi puhkeasendisse. Rapamütsiin seob esmalt tsüklofiilini FKBP12 ja see kompleks seob ning inhibeerib mTOR-i funktsiooni (rapamütsiini sihtmärki imetajates) ja seriinireoniinkinaasi rolle nagu rakkude kasv, proliferatsioon ja ellujäämine. mTOR toimib keskse kontrollijana, reguleerides translatsiooni initsiatsiooni läbi eukarüootse initsiatsioonifaktori 4E ja ribosomaalse p70 S6 kinaasi raja.

#### Metabolism

Rapamütsiini metaboliiserib ulatuslikult hepaatiline CYP3A4 süsteem, mis on ka substraadina sooleseina p-glükoproteiini pumbas. Rapamütsiini vabastamine on mõjutatud nende mõlemate rajade poolt ja näitab laia patsientidevahelist erinevust. Enamik seitsmest metaboliidist on moodustunud O-demetüleerumise või hüdroksüleerumise teel. Metaboliidid moodustavad rapamütsiini immunospressiivsest toimest alla 10%. Need metaboliidid erituvad sapi ja roojaga. Rapamütsiini poolestusaeg on 57 kuni 62 tundi, muutes teostatavaks manustamise kord päevas. Farmakoloogilised uuringud on näidanud, et plasmatasemed üle 15 ng/ml on kergesti saavutatavad ja rapamütsiini ravitud patsiendid talusid neid hästi. Ent kuna rapamütsiin on väga lipiidlahustuv, siis vereringesse ei vabane peaaegu üldse ravimit stendi kahjustuskohale paigaldamise ajal ning pärast stendi implanteerimist soosib difusiooni gradient elueerimist kudedesse, piirates jälle vaba rapamütsiini ringlevat hulka.

#### Ravimite koostoimed peale rapamütsiini suukaudset manustamist

Ravimite koostoimete uuringuid CORACTO™ rapamütsiini elueeriva koronaarstendi jaotussüsteemiga ei ole teostatud. Sooleseinas ja maksas metaboliiserib tsükloproom P450 3A4 (CYP3A4) ulatuslikult rapamütsiini, mis väljub peensoole enterotsüütidest P-glükoproteiini (P-gp) abil. Seetõttu võib imendumine ja sellele järgnev süsteemselt imendunud rapamütsiini kõrvaldamine olla mõjutatud neid valke mõjutavate ravimite poolt. CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid võivad tõsta rapamütsiini tasemeid ning CYP3A4 ja P-gp indutseerijad võivad vähendada rapamütsiini tasemeid. Farmakokineetilisi koostoimeid

suukaudselt manustatava rapamütsiini ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel käsitletakse allpool. Teostatud on üksnes allpool kirjeldatud ravimite koostoimete uuringud.

#### • Ketokonasool

Ketokonasooli mitme annuse manustamist mõjutas oluliselt imendumise kiirus ja ulatus ning rapamütsiini ekspositsioon pärast rapamütsiini suukaudse preparaadi manustamist. See kajastub rapamütsiini

$C_{max}$ ,  $t_{max}$  ja AUC suurenemises vastavalt 4,3-kordselt, 38% ning 10,9-kordselt. SAMA ei muutunud rapamütsiini kõrvaldamise poolestusaeg t1/2. Ühekordne annus rapamütsiini ei mõjutanud püsiseisundi 12-tunnise ketokonasooli plasma kontsentratsiooni. Rapamütsiini suukaudset lahust ja suukaudseid tablette ei ole soovitatav manustada ketokonasooliga.

#### • Rifampiin

14 terve vabatahtliku mitmete annustega rifampiinkuur, 600 mg päevas 14 päeva jooksul, koos sellele järgnenud ühe 20 mg rapamütsiini doosiga suurendas rapamütsiini suukaudse annuse vabastamist oluliselt – 5,5 korda (vahemikus 2,8 – 10) – mis kujutab endast AUC ja  $C_{max}$ , keskmiste langust vastavalt ligi 82% ja 71% võrra. Patsientidel, kellel on näidustatud rifampiin, tuleks kaaluda alternatiivseid, madalama ensüüminduktsiooni potentsiaaliga ravimeid.

#### • Diltiaseem

10 mg rapamütsiini suukaudse lahuse ja 120 mg diltiaseemi samaaegne suukaudne manustamine kuni 18 tervel vabatahtlikul mõjutas oluliselt rapamütsiini biosaadavust. Rapamütsiini  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  ja AUC suurenesid vastavalt 1,4-, 1,3- ning 1,6-kordselt. Rapamütsiin ei mõjutanud diltiaseemi ega tema metaboliitide desatsetüüldiltiaseemi ja desmetüüldiltiaseemi farmakokineetikat.

#### • Tsüklosporin

Uuriti rapamütsiini kahe suukaudse preparaadi ühekordse annuse farmakokineetilisi koostoimeid tsüklosporini ja rapamütsiini vahel, kasutades uuringutes 24 tervet vabatahtlikku. Võrreldes tulemustega, mis saadi üksnes rapamütsiini suukaudselt manustades, siis 10 mg rapamütsiini suukaudse manustamise toimel 4 tundi pärast 300 mg tsüklosporini pehmete želatiinkapslite üksikannust suurenes keskmine rapamütsiini AUC 33%-lt 80%-le ja keskmine rapamütsiini  $C_{max}$  suurenes 33%-lt 58%-le siroliimuse preparaadist sõltvalt. Rapamütsiini poolestusaeg polnud oluliselt mõjutatud. Tsüklosporini keskmine AUC ja keskmine  $C_{max}$  polnud oluliselt mõjutatud.

#### • Ravimid, mida võib manustada koos, ilma annuseid kohandamata

Allpoolloetletud ravimite uuringutes ei täheldatud koosmõju suukaudselt manustatud rapamütsiini kliiniliselt olulisel farmakokineetilisel ravimite koostoimel. Rapamütsiini ja neid ravimeid võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.

- Atsükloviir
- Digoksiin
- Glüburiid
- Nifedipiin
- Norgestrel/etinüülöstradiol
- Prednisoloon
- Sulfametoksasool/trimetoprim

#### • Koostoimed teiste ravimitega

Ravimid, mis võivad suurendada rapamütsiini sisaldust veres on järgmised:

- Kaltsiumikanali blokaatorid: nikardipiin, verapamiil
- Seenevastased ained: klotrimasool, flukonasool, itrakonasool
- Makroliidsed antibiootikumid: klaritromütsiin, erütromütsiin,

troleandomütsiin

- Seedetrakti prokineetilised ained: tsisapriid, metoklopramiid
- Muud ravimid: bromokriptiin, tsimetidiin, danasool, HIV-proteasaasi inhibiitorid (nt ritonavir, indinaviir)

Ravimid, mis võivad langetada rapamütsiini tasemeid.

- Antikonvulsandid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- Antibiootikumid: rifabutiin, rifapentiin

Need loetelud ei ole ammendavad.

Ettevaatlik tuleb olla ravimite või muude CYP3A4 poolt metaboliseeritud ainete manustamisel CORACTO™ stentide implanteerimisega samaaegselt.

#### • Greibimahil:

Greibimahil vähendab CYP3A4 vahendusel toimuvat rapamütsiini metabolismi.

#### • Taimsed valmistised:

Naistepuna (Hypericum perforatum) kutsus esile CYP3A4 ja P-glükoproteiini. Kuna rapamütsiin on nii CYP3A4 kui ka P-glükoproteiini substraat, on olemas võimalus, et naistepuna kasutamise tulemusena võib väheneda rapamütsiini tase CORACTO™ stente saavatel patsientidel.

#### • Vaktsineerimine

Immunosuppressandid võivad mõjutada reaktsiooni vaktsineerimisele. Seetõttu võivad vaktsineerimised olla vähem tõhusad mõnda aega pärast CORACTO™ stendi saamist. Elusvaktsiiniid kasutamist tuleks vältida; elusvaktsiiniid võivad olla, ent mittepiiravalt leetrite, mumps, punetiste, poliomieliidi, BCG, kollapalaviku, tuulerõugete ja TY21a tüüfuse vaktsiiniid.

#### • Ravimilabori katsekoostimed

Tavalistel kliinilistel laboriuuringutel pole tehtud ühtegi uuringut rapamütsiini koostoimete kohta.

#### • Mutagenees, kantserogeenus ja paljunemisvõime toksikoloogia

CORACTO™ stentide genotoksilisust, kantserogeenust ja paljunemisvõime toksilisust pole hinnatud. Samas genotoksilisust, kartsinogeenust ja reproduktiivset toksilisust on uuritud nii bakterites kui ka imetajate rakkudes in vitro ning katseloomadel in vivo.

Rapamütsiin ei olnud genotoksiilne in vitro bakteriaalses pöörmutatsiooni testis, hiina hemistri munasarja rakkude kromosoomide aberratsiooni testis, hiire lümfoomi mutatsiooni testis ega ka in vivo hiire mikronukleuste testis.

Rapamütsiini seotud võimalikud kõrvaltoimed (pärast suukaudset manustamist):

- kõrvalekaldeid maksafunktsiooni katsetes
- aneemia
- artralgiad
- kõhulahtisus
- hüperkolesteroleemia
- ülitundlikkus, sealhulgas anafülaktilised/anafülaktoidset tüüpi reaktsioonid
- hüpertriglyserideemia
- hüpokaleemia
- infektsioonid
- interstiitsiaalne kopsuhaigus
- leukopeenia
- lümfoom ning teised pahaloomulised kasvaja
- trombotsütopeenia

## VÖIMALIKUD KÕRVALTOIMED

- Täiendav sekkumine (perkutaanne, kirurgiline sekkumine (erakorraline koronaarsunteerimine)
- Allergilised või ravimi reaktsioonid antitrombolüütilistele ainetele / antikoagulantidele / kontrastainele / stendi materjalile
- Arütmia
- Südame tamponaad
- Terve sisekesta kahjustumine
- Sum
- Disseksioon
- Emboolia (õhk)
- Hemorraagia/veritsemine
- Hematoom
- Infektsioon
- Müokardiinfarkt
- Müokardiisheemia
- Perforatsioon
- Pseudoaneurüsm
- Restenoos (mis nõuab ja/või ei nõua uuesti sekkumist)
- Stendi emboolia
- Stendi tromboos (sh hilises ja väga hilises staadiumis)
- Insult
- Tromboos
- Pärgarteri täielik sulustus
- Veresoone spasm

## KASUTUSJUHENDID

Nõutavad materjalid (märkus: need materjalid ei kuulu toote pakendis)

MATERJAL
asjakohane juhtkateeter
10-20 cm <sup>3</sup> süstlad
steriilne hepariniseeritud soolalahus
0,014" juhttraat
sisestushülss
pöörlev hemostaatiline klapp
füsioloogilise lahusega 1:1 lahendatud kontrastaine
täiteaseade
kolmikraan
asjakohane antikoagulantravi ja antiagregatiivne ravim

## A. ETEVALMISTAMINE

- Kontrollige toote pakendit selle kahjustumise ning steriilsuse barjääri suhtes.  
**Märkused:**
  - Ärge kasutage seadet juhul, kui sisepakendi steriilsus on ohustatud, pakend on kahjustunud või seadme siit on puudulik.
  - Enne protseduuri alustamist valmistage täiteaseade ette vastavalt kasutusjuhenditele.
- Eemaldage jaotussüsteem ettevaatlikult seda kaitsvatest torudest.
- Veenduge, et stendi läbimõõt ja pikkus vastavad asjakohaselt ravitavale soonele.  
**Märkus:** Edukaks stentimiseks on oluline stendi õige suurus. Üldiselt tuleb stendi suurus valida nii, et see vastaks sihtsoone läbimõõdule ja haiguskolde pikkusele. Stendi kerge

ülemõõdulisus on parem, kui alamõõdulisus.

- Eemaldage toode õrnalt pakendist ja kontrollige seda hoolikalt keerumise, paindumise ja mis tahes liiki kahjude suhtes. Enne patsiendil kasutamist vältige steriilsuse säilitamiseks kontakti mis tahes võõraste pindadega.
- Suunake stendi paigaldussüsteem vertikaalselt, otsaga allapoole. Uurige toodet ja veenduge, et stent on joondatud röntgenkontrastsete kulmarkerite keskele.

### Märkused:

- Kui kahju paigaldussüsteemile võib vähendada soovitud jõudlusnäitajaid.
  - Ärge kasutage, kui märkate mis tahes defekte.
  - Ärge puutuge ega käsitsege stenti selle kahjustumise või stendi lahitudumise vältimiseks.
  - Valmistage täiteaseade ette lahendatud kontrastainega.
  - Täitke 20 cc süstla soolalahusega. Loputage hoolikalt juhttraadi valendikku korrapärasel viisil.
  - Ühendage täiteaseade sulgekraaniga ning seejärel kinnitage sulgekraan täiteava külge. Veenduge, et koostisosad on ühendatud asjakohaselt. Valmistage täiteaseade ette vastavalt tootja juhenditele.
  - Peate stendi paigaldamist asjakohasesse asendis sihtkahjustusel avage sulgekraan paigaldussüsteemi ja tõmmake negatiivset, kuni õhk eemaldub paigaldussüsteemi täitmise valendikust ning vabastage seejärel neutraalasendis.
- Märkused:**
- Ärge kasutage ballooni täitmiseks õhku ega ühegi gaasi keskkonda.
  - Ärge tõmmake stendi paigaldussüsteemi negatiivset survet enne stendi paigutamist sihtkahjustusele.
- Stendi paigaldussüsteemi täielikuks õhutamiseks võib seda protseduuri (samm 9) korrata 2-3 korda.

### Märkused:

- Sama protseduuri saab teha süstliga täiteaseadme asemel.
  - Ärge kohaldage täiteaseadmega süsteemile negatiivset survet, kui sisestate paigaldussüsteemi soonde. See võib põhjustada stenti lahitudumise.
- Veenduge kateetri sisestushülsi / juhtkateetri stabiilsuses.

## B. PAIGALDAMISE JA KASUTUSELEVÕTU PROTSEDUUR

- Valmistage ette vereosonetele juurdepääsu koht vastavalt standardsele PTKA praktikale.
- On äärmiselt soovitatav kahjustust eelnevalt laiendada PTKA kateetriga.
- Viige stendi paigaldussüsteemi edasi üle juhttraadi (max. läbim. 0,014 tolli) ja läbi hemostaatilise klapi. Hemostaatiline klapp peaks olema toodet sisestades täiesti avatud.  
**Märkus:** Mis tahes vastupanu tekkides ärge kasutage jõudu, kuna see võib põhjustada stendi kahjustumise või stendi lahitudumise ballooni küljest. Veenduge, et juhtkateeter on õiges asendis ja et selle ots on paigal.
- Viige stendi paigaldussüsteemi edasi otse fluorooskoopilise jälgimise all.
- Asetage stent läbi kahjustuse, kasutades selleks lähtepunktidenä proksimaalselt ja distaalselt röntgenkontrastset markerit ballooni.
- Stendi ettevaatlikuks laiendamiseks täitke balloon sihtsoone läbimõõdu. Nõuetekohast täiterõhku vaadake toote siidilt. Stendi läbimõõdu optimaalsuse õigeks hindamiseks soone suhtes tuleks kasutada stendi laiendamisel fluorooskoopilist jälgimist. Optimaalne laiendamine ja õige suuruse määramine eeldab, et stent on täielikult kontaktis arteri seinaga.

### Märkused:

- Stendi laiendamist ei tohiks ette võtta enne, kui stendi asukoht on optimaalne. Ärge ületage siidil märgitud arvestuslikku purunemiserõhku. Stendi liiga rohke ja liiga vähene laiendamine võib kaasa tuua mitmeid komplikatsioone.
- Ärge laiendage stenti viisil, mis pole vastavuses siidil toodud ühilduvustabeliga.
- Kui pärast stendi paigaldamist on tunda mis tahes takistust mis tahes ajal kahjustusele juurdepääsul või paigaldussüsteemi eemaldamisel, tuleb kogu süsteem eemaldada ühtse tervikuna.
- Pingutage pöörlev hemostaatiline klapp.

## C. PAIGALDAMISE JA EEMALDAMISE PROTSEDUUR

- Tühjendage balloon, tõmmake täiteaseadme negatiivset. Varuge piisavalt aega täis ballooni tühjenemiseks. Ballooni tühjenemise peab kinnitama kontrastaine puudumine ballooni piires.
- Avage pöörlev hemostaatiline klapp täielikult.
- Tõmmake balloon stendist väga aeglaselt välja alarõhku säilitades, et balloon stendi küljest õrnalt eralduks.
- Kui balloon on täielikult tühjenenud, tõmmake ettevaatlikult paigaldussüsteem juhtkateetrist fluorooskoopilise jälgimise all, säilitades juhttraadi paigutuse.
- Pingutage pöörlev hemostaatiline klapp.  
**Märkus:** Kui mis tahes ajal paigaldussüsteemi väljavõtmisel esineb ebatavaline takistus enne stendi paigaldamist, tuleb stendi paigaldussüsteem ja juhtkateeter eemaldada ühtse tervikuna. Seda tuleb teha otse fluorooskoopilise jälgimise all.
- Stendituda ala hindamiseks korrake angiograafilist kuvamist. Kui stenti on liiga vähe laiendatud, paigutage hoolikalt algne paigaldussüsteem või teine sobiva läbimõõduga kateeter ja korrake eelnevaid samme stendi laiendamiseks vajaliku läbimõõdu.

Stendi väljavõtmise meetodid (täiendavate traatide, pünistite ja/või tangide kasutamine) võivad põhjustada koronaarveresoonele ja/või vereosonete juurdepääsu kohale täiendava trauma. Tüsistuseks võib olla verejooks, hematoom või pseudoaneurüsm.

## GARANTITINGIMUSED

Alvimedica garanteerib, et selle instrumendi kavandamisel ja valmistamisel on kasutatud mõistlikku hoolt. Indiviidide bioloogiliste erinevuste tõttu pole ükski toode 100% tõhus iga juhtumi korral. Seetõttu ja kuna Alvimedica ei kontrolli tingimusi, mille alusel toodet pärast müüki kasutatakse, patsiente valitakse ja meetodeid kohaldatakse; loobub Alvimedica kõigist tootega seotud garantiidest, otsestest ja kaubastest, sealhulgas, kuid mitte ainult kaubanduslikest ja/või teatud otstarbekes sobivatest. Alvimedica ei ole otseselt või kaudselt vastutav mis tahes isiku vigastuse, kahju või kaotuse eest, mis tuleneb toote väärkasutamisest, samuti ei vastuta Alvimedica otseselt või kaudselt mis tahes vigastuse, kahju või kaotuse eest, mis võib tuleneda uuesti kasutamisest või steriliseerimisest.

## INTELLEKTUAALOMANDI KAITSE

Kõik kaubamärgid, logod, leiutised, oskusteave, tehnoloogia, ärisaladuse alla kuuluv teave ja muud selle toote intellektuaalse omandi õigused kuuluvad ainuüksi Alvimedicalle. Alvimedica jätab endale kõik õigused nõuda, esitada hagi ja/või taotleda vabastust kohtuasutuste ees tootega seotud mistahes loata kasutamise, intellektuaalomandi väärkasutamise või pöördprojekteerimise alase rikkumise korral.

- أقيمت
- ألم مفصلي
- إسهال
- ارتفاع كوليسترول الدم
- فرط الحساسية (بما في ذلك حسمة الحساسية/التفاعلات التحسسية)
- فرط ثلاثي جليسيريد الدم
- نقص بوتاسيوم الدم
- العدوى
- مرض زكري خثالي
- نقص الكريات البيضاء
- ورم ليفي وأورام خبيثة أخرى
- قلة الصفائح

#### الأحداث العكسية المحتملة

- تدخل إنشافي (من خلال الجلد، تدخل طبي / جراحة طارئة لفتح مجرى جثبي للشريان التاجي (CABG))
- تفاعلات حساسية أو دوائية للعوامل المضادة للصفائح/العوامل المضادة للتخثر/الوسط التثالي/مادة الداعة
- اضطراب النظم
- الانحسار القلبي
- تلف بطانة الشريان الصحية
- الوفاة
- التشريح
- انسداد (الهواء)
- النزف/التزيف
- الورم الدموي
- العدوى
- احتشاء عضلة القلب
- إفراز عضلة القلب
- التذب
- أم دم كاذبة
- عودة التضيق (سواء نتاج وأو لا يحتاج التدخل من جديد)
- انسداد الداعة
- تجلط بالداعة (سواء متأخر أو متأخر جدا)
- السكتة
- التحطت
- انسداد كلي للشريان التاجي
- التسنج الوعائي

#### إرشادات الاستخدام

المواد المطلوبة (ملاحظة): هذه المواد غير مضمنة في عبوة المنتج

المادة
قسطرة توجيهية متناظرة
مقايين من 10 إلى 20 سم مكعب
سلك ملحي معقم مزود بالهيازين
مقايين توجيه مقايين 0.014 بوصة
غلاف أداة الإدخال
صمام مرقي-دوار
وسط تبايني مخفف بنسبة 1:1 مع محلول ملحي عادي
جهاز نفخ
صمام غلق ثلاثي الاتجاهات
دواء مناسبات مضاد للتخثر ومضاد الصفائح

#### التحضير

1. فحص عبوة المنتج للتلف من عدم تلف العبوة وحال التقييم.
2. لا تستخدم الجهاز في حالة تعرض تعقيم العبوة الداخلي للتلف، أو تلف العبوة أو عدم اكتمال وسم الجهاز. قبل بدء الإجراء، قم بتحضير جهاز النفخ وفقاً لإرشادات الاستخدام.
3. قم بإزالة مجموعة أدوات الإدخال من الأتوب الوعائي بحرص.
4. تأكد من ملائمة قطر الداعة وطولها وفقاً للوعاء المعالج.

**ملاحظة:** ضبط حجم الداعة على الحجم الصحيح مهم لنجاح تركيب الداعة. بشكل عام، يجب اختبار حجم الداعة ليتطابق مع قطر الوعاء المرجعي ويتوافق مع طول الإصابة. إن تكبير حجم الداعة قليلاً أفضل من تصغير حجمها.

4. أزل المنتج من العبوة وبراقي وعدم التحقق من عدم انتفائه، ووثاقه وأي نوع من أنواع التلف. تجنب ملامسة المنتج لأي سطح غير قابل استخدامه في المرضى للحفاظ على تعقيمه.

5. مع وضع الطرف لأسفل، قم بتوجيه مجموعة أدوات الإدخال عمودياً. فحص المنتج وتحقق من تمركز الداعة بين العلامات الذهبية الحاجبة للأشعة.

#### ملاحظات:

- قد يؤدي أي تلف يحدث بمجموعة أدوات الإدخال إلى تقليل خصائص الأداء المطلوبة.
- لا تستخدمها في حالة ملاحظة إلى عيوب.
- لا تلمس الداعة أو تمسكها لتجنب تلف الداعة أو خلعاها.
- قم بتحضير جهاز النفخ باستخدام وسط تبايني مخفف.
- عيّن المحققة 20 سم مكعب بمحلول السليين. اغسل تجويف سلك التوجيه بعناية بطريقة روتينية.
- قم بتوصيل جهاز النفخ بصمام غلق، ثم قم بتوصيل صمام غلق بمنفذ النفخ. تأكد من توصيل المكونات على نحو صحيح. قم بإعداد جهاز النفخ وفقاً لإرشادات الشركة المصنعة.
- بعد إدخال الداعة في موضعها الصحيح عند الإصابة المستهدفة، افتح صمام الغلق لمجموعة أدوات الإدخال واسحب الضغط السالب حتى تخرج الهواء من تجويف النفخ بمجموعة أدوات الإدخال ثم اطلعه إلى موضع محاذ.

#### ملاحظات:

- لا تستخدمه أياً أو أي وسيلة غازية لنفخ البالون.
- لا لضغط الضغط السالب الموجود على مجموعة أدوات إدخال الداعة قبل وضع الداعة في الإصابة المستهدفة.
- 10. يمكن تكرار هذا الإجراء (الخطوة 9) من مرتين إلى ثلاث مرات لإخراج الهواء من مجموعة أدوات إدخال الداعة.

#### ملاحظات:

- يمكن تنفيذ نفس الإجراء بواسطة محققة بدلاً من جهاز النفخ.
- لا تستخدم الضغط السالب على مجموعة الأدوات مع جهاز النفخ أثناء إدخال مجموعة أدوات الإدخال في الوعاء. قد يؤدي ذلك إلى خلغ الداعة.
- 11. تأكد من ثبات أداة إدخال غلاف القسطرة/القسطرة التوجيهية.

#### B. إجراء الإدخال والنشر

1. قم بإعداد موقع الوصول الوعائي وفقاً لممارسة رآب الوعاء التاجي (PTCA) القياسي.
2. يوصى بشدة بتمديد المسبق للإصابة باستخدام العلامات الحاجبة للأشعة القريبة والبعيدة الموجودة على البالون كمنفعة مرجعية.
3. ادفع مجموعة أدوات إدخال الداعة فوق سلك التوجيه (لحد الأقصى للقطر هو 0.014 بوصة) عبر صمام مرقي. يجب فتح الصمام المرقي بالكامل أثناء إدخال المنتج.
4. **ملاحظة:** إذا واجهت أي مقاومة، لا تقم بتدوير المنتج بقوة، حيث قد يؤدي ذلك إلى تلف الداعة أو خلعاها من البالون. تأكد من وضع القسطرة التوجيهية في مكانها الصحيح وأن طرفها ثابت.
4. ادفع مجموع أدوات إدخال الداعة في إطار رؤية مباشرة بواسطة منظار الأشعة السينية.
5. ضع الداعة عبر الإصابة باستخدام العلامات الحاجبة للأشعة القريبة والبعيدة الموجودة على البالون كمنفعة مرجعية.
6. توسيع الداعة برفق، انفع البالون للوصول إلى القطر الوعائي المستهدف. تتبع الملسق الموجود على المنتج لتعرف على ضغط النفخ المناسب. يجب استخدام الرؤية بمنظار الأشعة السينية أثناء توسيع الداعة لتحديد قطر الداعة المثالي بشكل صحيح مقارنة للوعاء. يتطلب التوسيع المثالي والتغيير إلى الحجم الصحيح اتصال الداعة بجدار الشريان بالكامل.

#### ملاحظات:

- يجب توسيع الداعة إذا لم يكن وضع الداعة مثالياً. لا تتجاوز ضغط التحفيز المقتر الموضح على الملسق. قد يؤدي التوسيع المفرط للداعة والتوسيع المنخفض إلى حدوث العديد من المضاعفات.
- لا تقم بتوسيع الداعة أكثر من جدول التوافق الموجود على الملسق.
- يجب إزالة مجموعة الأدوات كوحدة واحدة في حالة شعورك بأي مقاومة في أي وقت خلال وصول الإصابة أو إزالة مجموعة أدوات الإدخال بعد الداعة.
- 7. قم بإغلاق الصمام المرقي الدوار جيداً.

#### C. إجراء النشر والإزالة

1. قم بإفراغ البالون من خلال المسحب السليبي على جهاز النفخ. اترك وفقاً مناسبات لإفراغ البالون بالكامل. يجب تأكيد إفراغ البالون من خلال غياب التباين داخل البالون.
2. قم بفتح الصمام المرقي الدوار.
3. اسحب البالون من الداعة ببطء شديد مع الحفاظ على الضغط السالب لإزالة البالون من الداعة برفق.
4. بعد إفراغ البالون بالكامل، اسحب مجموعة أدوات الإدخال بحرص من القسطرة التوجيهية تحت منظار بالأشعة السينية مع الحفاظ على وضع سلك التوجيه.
5. قم بإغلاق الصمام المرقي الدوار جيداً.

**ملاحظة:** إذا واجهت أي مقاومة عند سحب مجموعة الإدخال، فيجب إزالة مجموعة أدوات إدخال الداعة والقسطرة التوجيهية كوحدة واحدة. يجب أن يتم ذلك في إطار رؤية مباشرة بواسطة منظار الأشعة السينية.

6. كرر التصوير الوعائي لتقييم المنطقة التي تم إدخال الداعة بها. إذا كانت الداعة أقل من التوسع، ضع مجموعة أدوات الإدخال الأصلية أو قسطرة أخرى ذات قطر ملانم بحرص وكرر الخطوات السابقة لتوسيع الداعة إلى القطر المطلوب.

قد تؤدي طرق استرجاع الداعة (استخدام أسلاك إضافية، سننرات وأو الملاحظ) إلى ضمة إضافية للوعاء التاجي وأو موقع الوصول الوعائي. قد تشمل المضاعفات النزيف، أو الورم الدموي أو أم الدم الكاذبة.

#### شروط الضمان

تضمن Alvimedica أنها أولت هذه الأداة الرعية المعقولة في تصميمها وصناعتها. نظراً للاختلافات البيولوجية بين الأفراد، لا يكون أي منتج فعلاً 100% في كل حالة. لذلك، ونظراً لأن شركة Alvimedica لا يمكنها السيطرة على الظروف التي يتم استخدام المنتج بها بعد البيع، واختيار المرضى وحظر الاستخدام، فإن Alvimedica تجمع الضمانات المتعلقة بالمنتج، سواء كانت صريحة أو ضمنية، وتشتمل على سبيل المثال لا الحصر، الضمانات الخاصة بالتسويق وأو العلامة لغرض معين. لا تتحمل Alvimedica، بشكل مباشر أو غير مباشر، مسؤولية أي إصابة أو ضرر لأي شخص أو خسارته الناتجة عن سوء استخدام المنتج، ولا تكون مسؤولة، بشكل مباشر أو غير مباشر، عن أي إصابة، أو ضرر أو خسارة ناتجة عن إعادة الاستخدام أو إعادة التعقيم.

#### حماية الملكية الفكرية

تنتمي جميع العلامات التجارية، والشعارات، والابتكارات، والخبرات، والتقنية، والمعلومات الخاصة بالملكية وحقوق الملكية الفكرية الأخرى لهذا المنتج فقط إلى شركة Alvimedica. تحتفظ شركة Alvimedica بجميع حقوق الملكية، ورفع الدعوى، وأو طلب الإزالة قبل المطالبات القضائية في حالة أي مخالفة تنتج بأي استخدام محظور أو سوء استخدام الملكية الفكرية أو الهندسة العكسية المتعلقة بالمنتج.

- رآب الوعاء التاجي.
- يجب إجراء هذه العملية في المستشفيات حيث يمكن إجراء قرحات فتح مجرى جانبي للشريان التاجي طارئة وسريعة في حالة احتمالية حدوث مضاعفات خطيرة أو مهددة للحياة.
- يجب أن يكون اختيار المرضى في حالة التجلط حدوث مضاعفات بالأوعية الدموية وأول مظاهر حدوث نزف حكيماً.
- قبل استخدام المنتج، أفرا جميع إرشادات الاستخدام بعناية قبل إجراء العملية.
- لا تستخدم المنتج في حالة تلف سلامة البوابة المعقمة أو كان الجهاز تلفاً أو ملتوي.
- لا تستخدم المنتج بعد تاريخ انتهاء الصلاحية.
- لا تعد استخدام المنتج، ولا تعد معالجته أو تعميمه سيؤثر ذلك على أداء المنتج، قد لا يتحمل المنتج ضغوط إعادة الاستخدام. قد يؤدي تنظيف مكونات القسطرة المعرضة للمواد البيولوجية أو إعادة معالجتها إلى حدوث آثار جانبية عند استخدامها.
- يجب إخضاع المرضى لعلاج مضاد للتخثر وأول مضاد للتصفيحات ملاتنج في حالة تلتلي علاج طبي غير ملاتنج، بعد فحص يحدث لتجلط بالاعادة.
- في حالة زرع عدسات متراكبة، استخدم دعاملات من نفس نوع المادة لمنع إمكانية تأكل المعدن.
- قد يعاني الأشخاص المصابون بحساسية من الفولاذ المقاوم للصدأ من تفاعل تحسسي لعملية الزرع حاد.
- يجب عدم إلقاء مجموعة أدوات كوحدة واحدة في حالة شعورك بأي مقاومة بأي وقت خلال وصول الإصالة أو إزاحة مجموعة أدوات الإخلال بعد الدعامة.
- تمصل دعامة ال™ CORACTO إلى ظهرها بالمعدن الاسمي عند نفع بالون مجموعة أدوات الإخلال عند ضغط يبلغ 8 بار. لا يجب نفع بالون مجموعة أدوات الإخلال بضغط مرتفع للغاية لتجنب الدعامة لأكثر من قطر تجويف الوعاء المقصود أو عند ضغط تجاوز الحد الأقصى للضغط المسموح مسبقاً.
- بعد الاستخدام، قد يصعب هذا المنتج نوع خطر بيولوجي محتمل. يجب التعامل مع المنتجات والتخلص منها وفقاً للبروتوكولات الطبية المعتمدة، والقوانين واللوائح المحلية المعمول بها، ولا تتصل Alvimedica مسؤولية أي مخاطر وأول مشاكل قد تنشأ بسبب التعامل بصورة غير صحيحة و/أو التخلص بصورة غير صحيحة من المنتجات.

#### الإحباطات

- لا تخرج الدعامة من مجموعة أدوات الإخلال. لا يمكن إزالة هذه الدعامة ووضعها على قسطرة بوليبيروية أو فلورية الشتر.
- في حالة عدم القدرة على قراءه الملتصق بشكل يؤثر على التعريف الملائم للمنتج، يجب وضع المنتج باستخدام الجهاز.
- لا تعرض المنتج لضوء لفترة زمنية كبيرة.
- احتفظ بالمنتج في مكان بارد، وجاف ومظلم.
- لا تتجاوز ضغط التضيق المفقود (RBP) على موضع على مصلص المنتج عند نفع البالون. قد يؤدي ذلك إلى حدوث مضاعفات خطيرة كتشنخ، والتثقب، وتلف بطانة الشريان، والتجلب وإفتر عضلة الشريان والمزبد من التندخل الجراحي، وإسداد الشريان التاجي بالكامل والوقفا.
- لا تقم بتثبيت الدعامة إذا لم يتم وضعها في الوعاء بشكل صحيح.
- قد يؤدي التوسع غير الكامل للدعامة إلى مضاعفات إجرائية ناتجة عن إصابة المريض.
- لا تخرج الدعامة من مجموعة أدوات الإخلال الخاصة بهذا نظراً لأن إخراجها قد يؤدي إلى تلف الدعامة وألوي أدى إلى إصابة المريض. تستخدم مجموعة أدوات إخلال الدعامة التاجية كوحدة واحدة. لا تقع الجهاز أو تصممه ضد مقاومة غير معروفة، حيث قد يؤدي ذلك لتلف الأوعية أو تلف الجهاز. إذا شعرت بمقاومة غير عادية في أي وقت أثناء وصول الإصالة قبل زرع الدعامة، فيجب إزالة الدعامة والقسطرة التوجيهية كوحدة واحدة.
- احرص على إفراغ البالون بالكامل قبل سحب القسطرة البالونية من منطقة العلاج. يجب تنفيذ الإجراء بسلامة تحت تصوير منظر بالأشعة السينية عالي الجودة. إذا لم يتم التحقق من مكان الدعامة، لا تقم بتوسيع الدعامة.
- أثناء العملية، يجب توفير علاج ملاتنج مضاد للتخثر وموسع للأوعية التاجية للمرضى حسب الحاجة. يجب توفير علاج مضاد للتخثر وفقاً للإرشادات الطبية الحالية، ويستخدم لفترة زمنية يحددها الطبيب بعد الإجراء.
- وضع الدعامة قد يؤدي إلى تلف لسلكية أرب الجهازي.
- عند معالجة عدة إصابات، فيجب بعد تركيب الدعامة بالإصابة البعيدة، ثم تركيب الدعامة بالإصابة القريبة. يعمل هذا التنقيح على تخفيف الحرجة من عبور الدعامة القريبة عند وضع الدعامة البعيدة ويقلل من التعقيدات لتخلفها.
- لا تستخدم المواد أو وسيلة غزاية لتفخح البالون.
- لا تستخدم المواد البكتيرية بيوتبول أو بييبودول.
- لا تستخدم مجموعة أدوات الإخلال لميديات عضوية (أي، الكحول وغيره).
- يوصى بإزالة المصلص الذي يتم نزع لتتبعه قبل التخلص من العود.
- يجب توخي الحذر عند يتم دعامة تم نشرها حديثاً باستخدام موجات فوق صوتية داخل الأوعية الدموية (IVUS) أو سلك توجيه تاجي، أو قسطرة بالونية لمنع تعطل وضع الدعامة، تعارضها بالويديسة والخلاص.
- بعد الاستخدام، قد يصعب هذا المنتج نوع خطر بيولوجي محتمل. يجب التعامل مع المنتجات والتخلص منها وفقاً للبروتوكولات الطبية المعتمدة، والقوانين واللوائح المحلية المعمول بها، ولا تتصل Alvimedica مسؤولية التعامل مع المنتجات والتخلص منها.

#### سلامة التصوير بالرنين المغناطيسي

- أثبت الاختبار غير السريري أن الدعامة مشروطة بالرنين المغناطيسي. يمكن فحص المرضى بأمان في الظروف التالية:
  - حمل مغناطيس ثابت بقوة 1.5-1.5 تسلا (أو تسلا) أو 0.0-3.0 تسلا (أو تسلا).
  - حمل الدائري مغناطيس الثابت أو التدرج المكثف أقل من 10 ديسلي (أو ديسلي).
  - وضع التنقيط المعدني أو الأقمعي لمعدل الامتصاص النوعي (SAR) للجسم بأكمله:
    - 2.0 واط/كجم لمدة 15 دقيقة من الفحص في وضع التشغيل العادي عند 1.5 تسلا.
    - 2.0 واط/كجم لمدة 15 دقيقة من الفحص في وضع التشغيل العادي عند 3.0 تسلا.

**تسخين تردد الراديو بقوة 3.0 تسلا**  
في الاختبار غير السريري لتثبيت ملف الهيكل، نتج عن الدعامة ارتفاعاً متنبأً في درجات الحرارة بمقدار 1.3 درجة مئوية عند تعرضها للحد الأقصى لمعدل الامتصاص النوعي (SAR) بمقدار 3.4 واط/كجم لمدة 15 دقيقة من الفحص في جهاز الرنين المغناطيسي بقوة 3.0 تسلا (Siemens Trio)، برنامج SAR MR A30 4VA30 SYNGO، ميونيخ، ألمانيا). قياس معدل الامتصاص النوعي (SAR) والسخونة التي تم رسدها يشيران إلى أنه من المتوقع أن ينتج عن معدل الامتصاص النوعي (SAR) بمقدار 2.0 واط/كجم ارتفاعاً في درجة الحرارة يمكن محدد تكون أقل من 1.0 درجة مئوية.

#### تسخين تردد الراديو بقوة 1.5 تسلا

في الاختبار غير السريري لتثبيت ملف الهيكل، نتج عن الدعامة ارتفاعاً متنبأً في درجات الحرارة بمقدار 1.1 درجة مئوية عند تعرضها للحد الأقصى لمعدل الامتصاص النوعي (SAR) بمقدار 1.4 واط/كجم لمدة 15 دقيقة من الفحص في جهاز الرنين المغناطيسي بقوة 1.5 تسلا (Siemens Espree)، برنامج SAR MR B17 SYNGO، ميونيخ، ألمانيا). قياس معدل الامتصاص النوعي (SAR) والسخونة التي تم رسدها يشيران إلى أنه من المتوقع أن ينتج عن معدل الامتصاص النوعي (SAR) بمقدار 2.0 واط/كجم ارتفاعاً في درجة الحرارة يمكن محدد تكون أقل من 2.0 درجة مئوية.

**تنبيه:** سلوك تسخين تردد الراديو لا يقيس قوة الحقل الثابت. الأجهزة التي لا تعرض سخونة يمكن الكشف عنها في وقت لاحق واحد، قد تعرض भी مرتفعة في سخونة محدودة المكان في وقت لاحق آخر.

#### خدامة الرنين المغناطيسي

قد تتلف جودة التصوير بالرنين المغناطيسي إذا كانت المنطقة المعنية في نفس مكان الجهاز أو قريبة بشكل كبير منها، وقد يلزم تحسين معاملات التصوير بالرنين المغناطيسي. تشكل الدعاات المتوقعة يتبع المعلم القريب من الجهاز ويتمد بشكل يبلغ 0.8 سم من الزرع. عند تصوير الجهاز بشكل متتالي كما هو موضح في القياسي، فلا يمكن رؤية تجويف الدعامة.

#### معلومات عن الدواء

##### آلية العمل

يمكن أن يعمل الابرامايسين كسكن خلوي، يمنع تكاثر الخلايا ميكراً في دورة الخلية (مرحلة الجيل الأول). وإعادة الخلايا إلى حالة الراحة. يربط الابرامايسين أولاً سيكوفلين FKBP12، ويربط هذا المركب بروتين سكري لثابت للخللا بجدار الامعاء. تتأثر تصفية الابرامايسين بكلا المسارين وتظهر تآنيبا خلوي، والتشنج، والتهتليل، والحداد بين mTOR و mTORC2 (مركب التثبيات الابرامايسين)، أوو حيزاً صغيرة لبروتينين كيناز كالمو حقيقي النواة e4E، ومسالر كيناز وريوسومي p70 S6.

##### الأيض

يتم تأييض الابرامايسين على نطاق واسع بواسطة نظام CYP3A4 الكبدى ويعد أيضاً الركيزة في مضخة بروتين سكري لثابت للخللا بجدار الامعاء. تتأثر تصفية الابرامايسين بكلا المسارين وتظهر تآنيبا كيرياً بين الابرامايسين. تشكل قابلية الأيض السبعة عن نزع الميتيل أو إضافة الهيدروكسيل. عند الأيض لأقل من 10% من شبلا التثبيات المناعي الابرامايسين. يتم إفراز الأيض في الصفراء والبراز. يتراوح نصف العمر الحوي الابرامايسين من 57 إلى 62 ساعة، مما يجعل تناول الجرعة مرة واحدة يومياً مناسباً. كشفت الدراسات الوبائية أن عمر النصف الوصلى إلى مستويات بلازما أعلى من 15 نانوجرام/مليتر بسهولة وتم تحمله جيداً في المرضى الذين تم معالجتهم بالابرامايسين. مع ذلك، نظراً لأن الابرامايسين مذيب قوي للدهون، حيث لا يتم تحرير الدواء في مجرى الدم أثناء وضع الدعامة في موقع الإصابة، وبعد زرع الدعامة، والتنظف المصاحب لتدرج النشر في التسبب مما بعد مرة أخرى من كمييات الابرامايسين المتداولة.

#### تفاعلات الدواء بعد تناول الابرامايسين عن طريق الفم

لم يتم إجراء دراسات تفاعل الدواء بواسطة مجموعة أدوات إخلال الدعامة التاجية المرزودة بالابرامايسين CORACTOTM مع تركيب الابرامايسين على نطاق واسع وبواسطة السيتوكروم P450 3A4 (CYP3A4) في جدار الأوعية والكبد ويصاحب لتتدفق الالوتوسيت من الشبلا بواسطة بروتين سكري كيناز للخللا (P-gp). لذلك قد يتأثر امتصاص الابرامايسين المصاحب بشكل متقطع والتخلص منه لاحقاً بالأدوية التي تؤثر على هذه البروتينات. قد تؤدي مثبطات CYP3A4 P-gp إلى زيادة مستويات الابرامايسين، بينما قد تؤدي محرضات CYP3A4 P-gp إلى خفض مستويات الابرامايسين. التفاعل الحركي الذي بين الابرامايسين الذي يتم تناوله عبر الفم والأدوية التي يتم تناولها معه. لم يتم إجراء دراسات تفاعل الأدوية مع أدوية أخرى غير فم الموضحة أثناء.

#### • سيتوكوتازول

• أثناء تجرعة متعددة من الكيتوكونازول على معدل تعرض الابرامايسين ومدى امتصاصه بشكل كبير بعد تناول تركيب الابرامايسين عبر الفم، كما هو موضح في زيارات الابرامايسين أقصى تركيز للدواء في البلازما (C<sub>max</sub>)، و زمن الوصول إلى أقصى تركيز (T<sub>max</sub>)، والمصاحبة تحت المنحنى (AUC) أو 4.3-10.9%، و 38%، و 10.9-10.9%، ومع ذلك، لم يتغير عمر النصف الحوي (T<sub>1/2</sub>) للابرامايسين. لم تؤثر الجرعة الفردية للابرامايسين على ثابت حالة تركيزات الكيتوكونازول في البلازما لمدة 12 ساعة. يوصى بعدم تناول محلول الابرامايسين عبر الفم أو الأقراص عبر الفم مع الكيتوكونازول.

#### • ريفامبين

• العلاج المسمى لـ 14 متلوغاً يتعمقن بالوصحة مع جرعات متعددة من الريفامبين، بمقدار 600 مجم يومياً لمدة 14 يوماً، يليها تناول جرعة واحدة من الريفامبين بمقدار 200 مجم، أدى إلى زيادة هائلة في تصفية جرعة الريفامبين عبر الفم بمقدار 5.5-15% (مدى  $\geq$  2.8 إلى 10)، وهو ما يمثل الانخفاضات الوسطية في المساحة تحت المنحنى (AUC) وأقصى تركيز (C<sub>max</sub>) بمقدار 82% و 71%، على التوالي. في المرضى الموصى لهم باستعمال ريفامبين، يجب التفكير في عوامل علاجية بديلة ذات احتمالية تحريض أقل للأيزيم.

#### • ديلتايزيم

• إن تناول 10 مجم من محلول الابرامايسين عبر الفم و 120 مجم من ديلتايزيم في وقت واحد لـ 18

متلوغاً يتعمقن بالوصحة أثر بشكل كبير على التوافر الحوي للابرامايسين. ارتفع أقصى تركيز الابرامايسين في البلازما (C<sub>max</sub>)، وزمن الوصول إلى أقصى تركيز (t<sub>max</sub>)، والمساحة تحت المنحنى (AUC) إلى 1.4-، و 1.3-، و 1.6-، على التوالي. لم يؤثر الابرامايسين على الحركة الدوائية للديلتايزيم أو أحياته. ديسايكلتيل ديلتايزيم وديسميثيل ديلتايزيم.

#### • سيكلوسبورين

تم فحص تفاعلات الحركة الدوائية أحادية البع من الريفامبين والابرامايسين لتركيبتين من الابرامايسين عبر الفم في الدراسات باستخدام 24 متلوغاً يتعمقن بالوصحة. مقارنة مع النتائج التي تم الحصول عليها عند تناول الابرامايسين فقط عبر الفم، فقد أدى تناول 10 مجم من الابرامايسين عبر الفم بعد مرور 4 ساعات من تناول جرعة واحدة من كيبولات سيكلوسبورين جليكوتينية بأعامة بمقدار 300 مجم، إلى زيادة المساحة تحت المنحنى للابرامايسين الوسطى بمقدار يتراوح من 33% إلى 80% وزيادة أقصى تركيز C<sub>max</sub> للابرامايسين الوسطى بمقدار يتراوح من 33% إلى 58%. استناداً إلى تركيبة الريفامبين، من يتأثر مع النصف الحوي للابرامايسين بشكل كبير. لم تتأثر المساحة أسفل المنحنى (AUC) الوسطى وأقصى تركيز (C<sub>max</sub>) للسيكلوسبورين بشكل كبير.

#### • أدوية يمكن تناولها مع مابدون تعديل الجرعة

لم يتم رصد تفاعلات الحركة الدوائية أحادية البع من الريفامبين الخاصة بالأدوية المدرجة أثناء البلاتزم مع الابرامايسين الذي يتم تناوله عن طريق الفم. ربما يمكن تناول الابرامايسين مع هذه الأدوية دون تعديل الجرعة.

- اسيكلوفير
- ديجوكسين
- جيبوتيود
- نيفيتين
- فلوبيرونيبتيل
- برونيذولون
- فلاندينوتريزول

#### • تفاعلات أخرى للدواء

- أدوية قد تؤدي إلى زيادة تركيزات الابرامايسين في الدم تشمل:
  - مضادات قاقه الكالسيم: نيكاردين، فيرمايلن
  - عوامل مسخرة للظفرات: كلوتريمازول، فلوكونازول، إيتراكونازول
  - المعدلات الحوية الماكروكول: كلاريثروميسين، إريثروميسين، إريثروميسين، وليفونديناميسين
  - عوامل حركة الجهاز الهضمي: سيساميد، ميمكلوغير ايميد
  - الأدوية الأخرى: بروموكريتين، سيميتيد، داتلوز، مثبثات الأيزيم البروتيني ليفوس نفض الدعامة الابرامية (مثل ريتونافير، إيندينافير)

#### • أدوية قد تؤدي إلى تقليل مستويات الابرامايسين

- مضادات الألتاح: كرامزيبين، فيلوبريبتيل، فينوتيون
- مضادات الحيوية: ريفامبين، ريفابوتين، وغاباغوين، وفاسيفين

#### • هذه القوائم غير شاملة.

يجب توخي الحذر عند تناول الأدوية أو غيرها من المواد التي قد يتأيضها بواسطة ايزيم CYP3A4 بقاتزم عن زرع دعاملات CORACTOTM.

#### • عصير الجريب فروت:

يصل عصير الجريب فروت على التقليل من فعالية أيض الابرامايسين التي تتم عن طريق CYP3A4.

#### • التحذيرات العشبية:

تعمل نبتة سانت جونز (Hypericum perforatum) على إنتاج CYP3A4 وروتين ج.ب.ج. نظراً لأن الابرامايسين بعد البروتوكول P450 3A4 CYP3A4 وروتين ج.ب.ج. فيفك إمكانية بأن استخدام نبتة سانت جونز في المرضى الذين يستخدمون دعاملات CORACTOTM قد ينتج عنها تقليل مستويات الابرامايسين.

#### • التطعيم

قد يؤثر التنشيط المناعي على الاستجابة للتطعيم. لذلك قد تكون التطعيمات أقل فعالية لبعض الوقت بعد تركيب دعامة CORACTOTM. يجب تجنب التطعيم الحي؛ فقد تحتوي التطعيمات الحية، على سبيل المثال لـ الحصص، تطعيمات الحصبة، والتفتق، والحصبة الألمانية، ومثال الأطفال، وحصبة كاميوت عبران، والحمى الصفراء، والجذري المائي، والتيفويد TY21a.

#### • تفاعلات التفاعل الميالي للدواء

لم تكن هناك أي دراسات على تفاعلات الابرامايسين في الاختبارات العملية السريرية الأكثر استخدماً.

#### التطعيم، والسرطلة والسمية الإيجابية

لم يتم تقييم السمية الجينية، والسرطلة والسمية الإيجابية لدعاملات CORACTOTM. ومع ذلك تم دراسة السمية الوراثية والسرطلة والسمية الإيجابية للابرامايسين في الخلايا البكتيرية والتنبؤية في أنابيب المختبر وفي الحوانات غير في المختبر.

لم تكن مادة الابرامايسين سامة جينياً في فحص الطفرة الرجعية للبكتيريا في أنبوب المختبر، أو فحص الربع الصغبي لخللا مبيض البكتيريا المنصبي، أو فحص الطفرة التقدمية للخللا الميفوقية للفلار، أو فحص الحوي المكروبية للخللا في المختبر.

أحداث عكسية متعلقة بالابرامايسين (بعد تناوله عبر الفم):

- اختلالات وظيفية وطبيعية لطبيعية للكبد.

## العربية

### مجموعة أدوات إدخال الدعامات التاجية المزوّدة بالرايباميسين™ CORACTO

اقرأ جميع الإرشادات جيداً قبل الاستخدام. اتفقه لجميع التحذيرات والاحتياطات الموضحة في هذه الإرشادات. عدم اتباع هذه الإرشادات قد يؤدي إلى حدوث مضاعفات.

### وصف الجهاز

#### 1. تشمل مجموعة أدوات إدخال الدعامات التاجية المزوّدة بالرايباميسين™ Coracto:

مجموعة أدوات إدخال الدعامات التاجية™ CORACTO هو منتج معقم بأكسيد الإيثيلين ومخصص للاستخدام مرة واحدة، مكون من دعامات بولونيّة داخل الشريان التاجي قابلة للتمدد وتم تركيبها مسبقاً على مجموعة أدوات إدخال تبادل البالون السريع ورأب الوعاء التاجي (MonoRail). الدعامات مصنوعة من الفولاذ الطبي المقوّم للصدأ 316LVM. تتوفر الدعامات في عدة أطوال تشمل 9 ملم، و13 ملم، و17 ملم، و21 ملم، و24 ملم، و28 ملم، و32 ملم ويمكن تمديدتها إلى أطوال مختلفة تشمل 2.5 ملم، و2.75 ملم، و3.0 ملم، و3.5 ملم، و4.0 ملم. الحد الأقصى لقطر السلك الدليلي الملائم للاستخدام مع مجموعة الأدوات هو 0.014 بوصة. يتكون طلاء الدعامات من عنصر الرايباميسين النشط وعنصر PLGA غير النشط، وهو بلمر مشترك من البولي (حمض اللاكتيك جليكوليك المشترك D.L. بنسبة 50:50). حمل الدواء يبلغ 1.7 ميكروجرام (رايباميسين) /ملم مربع على سطح الدعامات إجمالاً.

القطر الداخلي للدعامات (ملم)	طول الدعامات (ملم)	الحد الأدنى لمعرف توافق القسطرة الدليلية	الضغط الاسمي (ضغط جوي)	الضغط المقدر (مخفف جوي)
2.50	9-13-17-21-24-28	(صعرب) 0.056 / ملم (1.4) 5F	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	(صعرب) 0.056 / ملم (1.4) 5F	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	(صعرب) 0.056 / ملم (1.4) 5F	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	(صعرب) 0.056 / ملم (1.4) 5F	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	(صعرب) 0.056 / ملم (1.4) 5F	8	16

#### 2. وصف مكونات الدواء

الرايباميسين هو منتج من اللاكتون الحلقي الضخم بالمتسلسلة القوية من بكتيريا الأرض. تركيبته الجزيئية هي C51H79NO13 ووزنه الجزيئي هو 914.2 جم/مول. الاسم الكيميائي للرايباميسين هو (1S, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S)-[[1R, 3S, 4R)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-23,27-epoxy-3H-pyrido[2,1-c][1,4]oxoazacyclotriacotene-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentone

#### كيف يتم توفير المنتج

تتوفر مجموعة أدوات إدخال الدعامات التاجية المزوّدة بالرايباميسين™ Coracto مع إرشادات الاستخدام (IFU) لمرة واحدة في كل عبوة. **التعليم:** يتم تعليم هذا الجهاز بواسطة كسدي الإيثيلين. الحقبة الخارجية المصنوعة من الرقعة المعدنية مخصصة لتوفير الحماية من الضوء والرطوبة (منعنم حزمة رقيقة صغيرة تحتوي على عامل تجفيف جيل سيليكا) لخصائص الرطوبة المتبقية). محتويات عبوات التغليف الموجودة داخل الحقبة المصنوعة من الرقعة المعدنية تكون معصنة. تخالص من طرف جيل السيليكا مع العبوة.

**الاستخدام مرة واحدة:** هذا الجهاز مخصص للاستخدام مرة واحدة فقط. لا تتم إعادة تعقيمه. لا تستخدمه إذا كانت العبوة متفحقة أو تالفة. **التعزين:** يُخزّن في مكان جاف، ومظلم وبارد. يُحفظ بعيداً عن الشمس. لا تخرجه من العبوة الكرتونية حتى يصبح جاهزاً للاستخدام. يُخزّن في درجة حرارة 25 درجة مئوية، الانتقالات المسموح بها من 10 إلى 30 درجة مئوية.

#### دواعي الاستعمال

المرضى الذين يعانون من مرض القلب الإقفاري العرضي مصحوباً باضطرابات التنضيق أو عودة التنضيق (302) في الشرايين التاجية (مع قطر وعاء مرجعي يبلغ من 2.5 ملم إلى 4.0 ملم) والمؤهلين لإجراءات PTCA (رأب الوعاء التاجي غير المُتَمَدِّد بطريق الجذع).

#### موانع الاستعمال

- يمنع استعماله بواسطة المرضى الذين يخضعوا لعلاج مضاد الفسيفاجات/مضاد التجلط.
- المرضى المصابون بإصابة تمنع النفع الكامل لبالون رأب الوعاء أو الوضع الصحيح للدعامات أو مجموعة أدوات الإخلاء.
- المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية أو موانع استعمال سيروليس (رايباميسين) أو مركبات زوتاروليس، أو إيفيروليس، أو تاكروليمس المرتبطة هيكلها، أو الأدوية المماثلة، أو أي مضاهين أو مشتق.
- المرضى المصابون بحساسية معروفة للمعدن أو الوسط الناقي.

#### تحذيرات

- يجب استخدام هذا المنتج بواسطة الأطباء ذوي الخبرة الذين تم تدريبهم بشكل مناسب على تقنيات

هركونه استخدام غير مجاز و يا سوء استخدامه از مالكيته مغنوي و يا مهندسى معكوس مربوط به اين محصول را براي خود محفوظ مي دارد.

بایدکننده را مطابق با دستور العمل سازنده آماده کنید. پس از نصب استنتک در محل درست ضایعهه شوو باد را به روی سیستم نصب باز کنید و به طرف مقابل بکشید تا لومن بد شده سیستم نصب از بد خالی شود، و سپس آن را رها کنید تا در وضعیت خلاص قرار گیرد.

#### توجه:

- برای یاد کردن بالون از هوا یا هر ماده گازی دیگر استفاده نکنید.
- قبل از قرار دادن استنت در ضایعه هدف فشار منفی بر روی سیستم نصب استنت را نکنید.
- برای تخلیه کامل بد سیستم نصب استنت این عمل (مرحله 9) را می توان 2 تا 3 بار تکرار کرد.

#### توجه:

- این مرحله راسی توان با یک سرنگ به جای دستگاه یاد انجام داد
- در حالی که سیستم نصب را وارد رگ می کنید از فشار منفی بر روی دستگاه بایدکننده استفاده نکنید.
- این کار می تواند باعث جادن استنت شود.
- از ثبت غلاف رابط کاتتر / راهنمای کاتتر مطمئن شوید.
- نحوه نصب و استقار:**

- در اسان روش استاندارد PTCA محل دسترسی به عروق را آماده کنید.
- اکیا توصیه می شود که محل ضایعهه را با یک کاتتر PTCA گشاد کنید.
- سیستم تحویل استنت را روی سوند راهنما (حداکثر قطر 0.014 n) از طریق درجهه شریان بند قرار دهید. زمانی که استنت وارد می شود درجهه شریان بند باید به طور کامل باز باشد.

**توجه:** اگر با هر گونه مقاومت روبرو شوید، به زور وارد مجرا نشوید، زیرا این کار ممکن است باعث وارد شدن آسیب به استنت و یا جدا شدن آن از بالون شود. اطمینان حاصل کنید که کاتتر راهنما است در موقعیت صحیح قرار دارد و توک آن ثابت است.

- سیستم نصب استنت را در زیر نور مستقیم فلوروسکوپ وارد کنید.
- استنت را با استفاده از نشانگرهای رادیواپاک پروگرامول و دیستال در سرتاسر ضایعهه و بر روی بالون به عنوان نقطه مرجع قرار دهید.
- برای باز کردن استنت به آرامی بالون را به اندازه قطر رگ هدف باید کنید. فشار باد را بر اساس بویجی محصول تنظیم کنید. برای تعیین قطر بویجهه استنت نسبت به رگ در طول باز کردن استنت از نور فلوروسکوپ استفاده کنید. باز شدن مطلوب و انداز مناسب استنت مستلزم آن است که استنت به طور کامل در تماس با دیواره شریان قرار گیرد.

#### توجه:

- اگر موقعیت استنت مطلوب نباشد نباید آن را باز کرد. در هنگام یاد کردن بالون از فشار مجاز ترکیب (RBP) که بر روی بویجی محصول نشان داده شده است تجاوز نشود. یاد کردن بیشتر یا کمتر از اندازه استنت می تواند منجر به بروز عارضی گردد.
- استنت را بیشتر از آنچه در جدول مشخصات مندرج بر روی بویجی باز نکنید.
- در صورتی که در هر زمان در طول دسترسی به ضایعهه یا برداشتن سیستم نصب پس از نصب استنت هرگونه مقاومتی از طرف بیمار احساس شود، تمام سیستم باید کاملاً برداشته شود.
- شیر چرخان شریان بند را محکم ببندید.

#### روش استقار و برداشتن

- یاد بالون را با کشیدن آن در جهت خلاف بر روی دستگاه بایدکننده خالی کنید. یاد بالون را خالی کنید. خالی شدن یاد بالون را میتوان با عدم وجود کنتراست در داخل بالون تشخیص داد.
- شیر چرخان شریان را باز کنید.
- با حفظ فشار منفی برای جدا کردن بالون از استنت به آرامی بسازر بالون را از استنت جدا کنید.
- هنگامی که بالون به طور کامل تخلیه شد، در زیر نور فلوروسکوپ و در حالی که گاید وایر در جای خود قرار گرفته است، به دقت سیستم نصب را از کاتتر راهنما جدا کنید.
- شیر چرخان شریان بند را محکم ببندید.
- توجه:** اگر در هنگام خارج کردن سیستم نصب استنت هر گونه مقاومت غیر معمول احساس شد، سیستم نصب و کاتتر باید با احتیاط برداشته شوند. این کار باید در زیر مشاهده مستقیم با فلوروسکوپ انجام شود.
- تصوریزوداری آژیوگراف برای ارزیابی منطقه استنت گذاری شده تکرار کنید. اگر استنت باز شده است، یک سیستم نصب اصلی و یا یک سوند دیگر با قطر مناسب را به دقت قرار دهید و برای رسدگتن استنت به قطر مورد نیاز مراحل قبلی را تکرار کنید.

روش بازایی استنت (استفاده از سیم های اضافی، نله و / یا فورسپس) می تواند باعث ایجاد آسیب های دیگری به عروق کرونر در و / یا به محل دسترسی به عروق منجر شود. این عوارض ممکن است شامل خونریزی، هماتوم و یا تورم کاتد دیواره عروق گردد.

#### شرایط ضمانت

Alvamedica تأیید می کند دقت معقولی در طراحی و ساخت این دستگاه به عمل آمده است. با توجه به وجود اختلاف بیولوژیکی در میان افراد، هیچ محصولی 100٪ در تمام موارد موثر نیست. بنابراین، و به علت عدم کنترل Alvamedica بر شرایط استفاده از این وسیله پس از فروش، انتخاب بیماران و روش های استفاده، Alvamedica کلیه ضمانت های خود را چه به صورت صریح و چه ضمنی، بدون محدودیت، نظر قابل معامله بودن و ایما مناسب بودن آن برای کل منظور خاص در رابطه با این محصول لغو می کند. آلومیدیکا به طور مستقیم یا غیر مستقیم مسئول هیچگونه صدمه و یا آسیب یا ZVIVN از دست دادن هر فرد ناشی از سوء استفاده از محصول نیست، و همچنین آلومیدیکا مسئول یا مسئول مستقیم یا غیر مستقیم، در مقابل هر جراحت، آسیب یا زنیکی که ممکن است در نتیجه استفاده مجدد و یا استرلایز دوباره را نمی پذیرد.

#### حفاظت از مالکیت معنوی

کلیه علائم تجاری، آرهما، اختراعات، فوت و فنها، فناوری، اطلاعات اختصاصی و سایر حقوق مالکیت معنوی این محصول فقط مختص به آلومیدیکا میباشد. آلومیدیکا تمام حقوق مربوط به مطالبه، شکایت، درخواست برانست از مسئولیت در مراجع قضایی در صورت تخلف مربوط به

در تست های غیر بالینی با سوم پیچ تحریک بدن، وقتی استنت در معرض حداکثر سرعت جنب ویژه (4) ( SAR) وات / کیلوگرم برای مدت 15 دقیقه اسکن در یک سیستم MR 3.0T نرم افزار زمینن Trio SYNGO MR A30 4V3A30، مونپخ آلمان) قرار گیرد استنت حداکثر دیرفرسیدل درجه حرارت 1.3°C ایجاد کرد. اندازه گیری SAR و گرمایش مشاهده شده نشانگر آن است که W/kg 2.0 از SAR توانایی افزایش دمای موضعی کمتر از 1.0 درجه سانتیگراد را دارد.

**گرمایش RF 1.5 T**  
در تست های غیر بالینی با سوم پیچ تحریک بدن، وقتی استنت در معرض حداکثر سرعت جنب ویژه (4) ( SAR) وات / کیلوگرم برای مدت 15 دقیقه اسکن در یک سیستم MR 1.5T نرم افزار زمینن Espreo SYNGO MR B17، مونپخ آلمان) قرار گیرد استنت حداکثر افزایش دیرفرسیدل درجه حرارت 1.1 درجه سانتیگراد ایجاد کرد. اندازه گیری SAR و گرمایش مشاهده شده نشانگر آن است که W/kg 2.0 از SAR توانایی افزایش دمای موضعی کمتر از 2/0 درجه سانتیگراد را دارد.

**احتیاط:** حرکت گرمایش RF با قدرت میدان ایستا قابل اندازه گیری نیست. دستگاه های که حرارت قابل تشخیص در یک قدرت میدان را نشان نمیدهند ممکن است معاینه بالایی از حرارت موضعی را در یک قدرت میدان دیگر نشان می دهند.

**عوامل اختلال MR**  
اگر منطقه مورد نظر در همان موقعیت دستگاه با نسبتاً نزدیک به آن باشد پدیده تصویر MR ممکن است به خطر بیفتد و ممکن است پدیده سازی عوامل تصویربرداری MR لازم باشد. شکل عوامل اختلال می تواند حد فاصل تقریبی بین دستگاه تا شعاع 0.8 سانتی متری از ایمپلنت باشد. زمانی که دستگاه با توالی تعیین شده در استاندارد تصویربرداری مشغول به کار است، نوسان استنت نمی تواند قابل مشاهده باشد.

#### اطلاعات دارویی

رایامیسین با عنوان یک عامل استروئانتیک عمل کند و تکثیر سلولی را در اویل چرخه سلولی (مرحله G1) مسدود کند و سلولها را به حالت ساکن بازگرداند. رایامیسین اول به یک سکنیدین FKBP12 می چسبد، و این مجموعه عمل mTOR را محدود و از ادامه آن جلوگیری می کند (هدف پستانداران رایامیسین) یک کیناز سرین ترانزین است که وظیفهی ماندن رشد سلولی، تکثیر و بقا دارد. mTOR هم به عنوان یک کنترل کننده مرکزی عمل می کند، که از طریق عامل ایجاد پروتئیناز 4E و ریوزومی P70 S6 شروع به تنظیم مسیر کیناز می کند.

**متابولسم**  
رایامیسین به طور گسترده ای توسط سیستم CYP3A4 کبدی متابولیزه می شود و همچنین یک بنسدر در پی پی-گلیکوپروتئین دوازده رده است. کلیونس رایامیسین بر هر دو این مسیر ها اثر می گذارد و تنوع بین بیماران گسترده ای از نشان می دهد. اکثر این هفت متابولیت از طریق O-demethylation یا هیدروکسیل شدن تشکیل می شوند. متابولیت ها کمتر از 10 درصد از فعالیت کاهش ایمنی رایامیسین را تشکیل می دهد. این متابولیتها از طریق صفا و دفع می شوند. نیمه عمر رایامیسین از 57 تا 62 ساعت است، که یک دوز یک بار در روز را میسر می سازد. مطالعات فارماکولوژیک نشان داده است که می توان به راحتی به سطح پلاسمايي بالاتر از 15 نانوگرم / میلی لیتر رسید که به خوبی توسط بیمار آن تحت درمان با رایامیسین تحمل شده است. این حال، از آنجا که رایامیسین در چربی بسیار محلول است، تقریباً هیچ دارویی در طول قرار دادن استنت در محل ضایعه وارد جریان خون نمی شود، و پس از استنت گذاری، مقدار پخش آن باعث ورود شونده به بافت می گردد، و دوباره مقادیری از رایامیسین در گریش آزاد را محدود می کند.

**تداخلات دارویی پس از مصرف رایامیسین حواری**  
مطالعات تداخل دارویی در مورد سیستم استنت گذاری کرونی با ششوستی رایامیسین کوراکتو انجام نشده است. رایامیسین به طور گسترده ای توسط سیتوکروم CYP3A4 (P450 3A4) در دوازده رده و کبد متابولیزه می شود و توسط پی-گلیکوپروتئین (P-gp) تحت جریان از اینترستریورده کوچک دفع می شود. بنابراین، جذب و سپس دفع رایامیسینی که به طور سیستماتیک جذب شده است ممکن است تحت تأثیر داروهای بی روی این پروتئین ها اثر می گذارد. قرار گیری در حالی که در CYP3A4، CYP3A5، و CYP3A4 می تواند سطح رایامیسین را افزایش دهد. کاهش، دهم میزان کاه می دهد. این می تواند سطح رایامیسین را افزایش دهد. تعامل فارماکوکینتیک بین رایامیسین حواری با داروهای تجویز شده همزمان آن در مورد بروز بحث قرار گرفته است. مطالعات تعامل دارویی با داروهای به غیر از موارد زیر انجام نشده است.

**کنترل‌کنترل‌ها**  
تجویز کنترل‌کنترل‌ها در دوره به طور قابل توجهی بر سرعت و میزان جذب و وجود رایامیسین پس از تجویز دارویی حواری رایامیسین تأثیر می گذارد. همانطور که به ترتیب در افزایش رایامیسین پس از تجویز 100، 200، 400، 600، 800، 1000، 1200، 1400، 1600، 1800، 2000، 2200، 2400، 2600، 2800، 3000، 3200، 3400، 3600، 3800، 4000، 4200، 4400، 4600، 4800، 5000، 5200، 5400، 5600، 5800، 6000، 6200، 6400، 6600، 6800، 7000، 7200، 7400، 7600، 7800، 8000، 8200، 8400، 8600، 8800، 9000، 9200، 9400، 9600، 9800، 10000، 10200، 10400، 10600، 10800، 11000، 11200، 11400، 11600، 11800، 12000، 12200، 12400، 12600، 12800، 13000، 13200، 13400، 13600، 13800، 14000، 14200، 14400، 14600، 14800، 15000، 15200، 15400، 15600، 15800، 16000، 16200، 16400، 16600، 16800، 17000، 17200، 17400، 17600، 17800، 18000، 18200، 18400، 18600، 18800، 19000، 19200، 19400، 19600، 19800، 20000، 20200، 20400، 20600، 20800، 21000، 21200، 21400، 21600، 21800، 22000، 22200، 22400، 22600، 22800، 23000، 23200، 23400، 23600، 23800، 24000، 24200، 24400، 24600، 24800، 25000، 25200، 25400، 25600، 25800، 26000، 26200، 26400، 26600، 26800، 27000، 27200، 27400، 27600، 27800، 28000، 28200، 28400، 28600، 28800، 29000، 29200، 29400، 29600، 29800، 30000، 30200، 30400، 30600، 30800، 31000، 31200، 31400، 31600، 31800، 32000، 32200، 32400، 32600، 32800، 33000، 33200، 33400، 33600، 33800، 34000، 34200، 34400، 34600، 34800، 35000، 35200، 35400، 35600، 35800، 36000، 36200، 36400، 36600، 36800، 37000، 37200، 37400، 37600، 37800، 38000، 38200، 38400، 38600، 38800، 39000، 39200، 39400، 39600، 39800، 40000، 40200، 40400، 40600، 40800، 41000، 41200، 41400، 41600، 41800، 42000، 42200، 42400، 42600، 42800، 43000، 43200، 43400، 43600، 43800، 44000، 44200، 44400، 44600، 44800، 45000، 45200، 45400، 45600، 45800، 46000، 46200، 46400، 46600، 46800، 47000، 47200، 47400، 47600، 47800، 48000، 48200، 48400، 48600، 48800، 49000، 49200، 49400، 49600، 49800، 50000، 50200، 50400، 50600، 50800، 51000، 51200، 51400، 51600، 51800، 52000، 52200، 52400، 52600، 52800، 53000، 53200، 53400، 53600، 53800، 54000، 54200، 54400، 54600، 54800، 55000، 55200، 55400، 55600، 55800، 56000، 56200، 56400، 56600، 56800، 57000، 57200، 57400، 57600، 57800، 58000، 58200، 58400، 58600، 58800، 59000، 59200، 59400، 59600، 59800، 60000، 60200، 60400، 60600، 60800، 61000، 61200، 61400، 61600، 61800، 62000، 62200، 62400، 62600، 62800، 63000، 63200، 63400، 63600، 63800، 64000، 64200، 64400، 64600، 64800، 65000، 65200، 65400، 65600، 65800، 66000، 66200، 66400، 66600، 66800، 67000، 67200، 67400، 67600، 67800، 68000، 68200، 68400، 68600، 68800، 69000، 69200، 69400، 69600، 69800، 70000، 70200، 70400، 70600، 70800، 71000، 71200، 71400، 71600، 71800، 72000، 72200، 72400، 72600، 72800، 73000، 73200، 73400، 73600، 73800، 74000، 74200، 74400، 74600، 74800، 75000، 75200، 75400، 75600، 75800، 76000، 76200، 76400، 76600، 76800، 77000، 77200، 77400، 77600، 77800، 78000، 78200، 78400، 78600، 78800، 79000، 79200، 79400، 79600، 79800، 80000، 80200، 80400، 80600، 80800، 81000، 81200، 81400، 81600، 81800، 82000، 82200، 82400، 82600، 82800، 83000، 83200، 83400، 83600، 83800، 84000، 84200، 84400، 84600، 84800، 85000، 85200، 85400، 85600، 85800، 86000، 86200، 86400، 86600، 86800، 87000، 87200، 87400، 87600، 87800، 88000، 88200، 88400، 88600، 88800، 89000، 89200، 89400، 89600، 89800، 90000، 90200، 90400، 90600، 90800، 91000، 91200، 91400، 91600، 91800، 92000، 92200، 92400، 92600، 92800، 93000، 93200، 93400، 93600، 93800، 94000، 94200، 94400، 94600، 94800، 95000، 95200، 95400، 95600، 95800، 96000، 96200، 96400، 96600، 96800، 97000، 97200، 97400، 97600، 97800، 98000، 98200، 98400، 98600، 98800، 99000، 99200، 99400، 99600، 99800، 100000، 100200، 100400، 100600، 100800، 101000، 101200، 101400، 101600، 101800، 102000، 102200، 102400، 102600، 102800، 103000، 103200، 103400، 103600، 103800، 104000، 104200، 104400، 104600، 104800، 105000، 105200، 105400، 105600، 105800، 106000، 106200، 106400، 106600، 106800، 107000، 107200، 107400، 107600، 107800، 108000، 108200، 108400، 108600، 108800، 109000، 109200، 109400، 109600، 109800، 110000، 110200، 110400، 110600، 110800، 111000، 111200، 111400، 111600، 111800، 112000، 112200، 112400، 112600، 112800، 113000، 113200، 113400، 113600، 113800، 114000، 114200، 114400، 114600، 114800، 115000، 115200، 115400، 115600، 115800، 116000، 116200، 116400، 116600، 116800، 117000، 117200، 117400، 117600، 117800، 118000، 118200، 118400، 118600، 118800، 119000، 119200، 119400، 119600، 119800، 120000، 120200، 120400، 120600، 120800، 121000، 121200، 121400، 121600، 121800، 122000، 122200، 122400، 122600، 122800، 123000، 123200، 123400، 123600، 123800، 124000، 124200، 124400، 124600، 124800، 125000، 125200، 125400، 125600، 125800، 126000، 126200، 126400، 126600، 126800، 127000، 127200، 127400، 127600، 127800، 128000، 128200، 128400، 128600، 128800، 129000، 129200، 129400، 129600، 129800، 130000، 130200، 130400، 130600، 130800، 131000، 131200، 131400، 131600، 131800، 132000، 132200، 132400، 132600، 132800، 133000، 133200، 133400، 133600، 133800، 134000، 134200، 134400، 134600، 134800، 135000، 135200، 135400، 135600، 135800، 136000، 136200، 136400، 136600، 136800، 137000، 137200، 137400، 137600، 137800، 138000، 138200، 138400، 138600، 138800، 139000، 139200، 139400، 139600، 139800، 140000، 140200، 140400، 140600، 140800، 141000، 141200، 141400، 141600، 141800، 142000، 142200، 142400، 142600، 142800، 143000، 143200، 143400، 143600، 143800، 144000، 144200، 144400، 144600، 144800، 145000، 145200، 145400، 145600، 145800، 146000، 146200، 146400، 146600، 146800، 147000، 147200، 147400، 147600، 147800، 148000، 148200، 148400، 148600، 148800، 149000، 149200، 149400، 149600، 149800، 150000، 150200، 150400، 150600، 150800، 151000، 151200، 151400، 151600، 151800، 152000، 152200، 152400، 152600، 152800، 153000، 153200، 153400، 153600، 153800، 154000، 154200، 154400، 154600، 154800، 155000، 155200، 155400، 155600، 155800، 156000، 156200، 156400، 156600، 156800، 157000، 157200، 157400، 157600، 157800، 158000، 158200، 158400، 158600، 158800، 159000، 159200، 159400، 159600، 159800، 160000، 160200، 160400، 160600، 160800، 161000، 161200، 161400، 161600، 161800، 162000، 162200، 162400، 162600، 162800، 163000، 163200، 163400، 163600، 163800، 164000، 164200، 164400، 164600، 164800، 165000، 165200، 165400، 165600، 165800، 166000، 166200، 166400، 166600، 166800، 167000، 167200، 167400، 167600، 167800، 168000، 168200، 168400، 168600، 168800، 169000، 169200، 169400، 169600، 169800، 170000، 170200، 170400، 170600، 170800، 171000، 171200، 171400، 171600، 171800، 172000، 172200، 172400، 172600، 172800، 173000، 173200، 173400، 173600، 173800، 174000، 174200، 174400، 174600، 174800، 175000، 175200، 175400، 175600، 175800، 176000، 176200، 176400، 176600، 176800، 177000، 177200، 177400، 177600، 177800، 178000، 178200، 178400، 178600، 178800، 179000، 179200، 179400، 179600، 179800، 180000، 180200، 180400، 180600، 180800، 181000، 181200، 181400، 181600، 181800، 182000، 182200، 182400، 182600، 182800، 183000، 183200، 183400، 183600، 183800، 184000، 184200، 184400، 184600، 184800، 185000، 185200، 185400، 185600، 185800، 186000، 186200، 186400، 186600، 186800، 187000، 187200، 187400، 187600، 187800، 188000، 188200، 188400، 188600، 188800، 189000، 189200، 189400، 189600، 189800، 190000، 190200، 190400، 190600، 190800، 191000، 191200، 191400، 191600، 191800، 192000، 192200، 192400، 192600، 192800، 193000، 193200، 193400، 193600، 193800، 194000، 194200، 194400، 194600، 194800، 195000، 195200، 195400، 195600، 195800، 196000، 196200، 196400، 196600، 196800، 197000، 197200، 197400، 197600، 197800، 198000، 198200، 198400، 198600، 198800، 199000، 199200، 199400، 199600، 199800، 200000، 200200، 200400، 200600، 200800، 201000، 201200، 201400، 201600، 201800، 202000، 202200، 202400، 202600، 202800، 203000، 203200، 203400، 203600، 203800، 204000، 204200، 204400، 204600، 204800، 205000، 205200، 205400، 205600، 205800، 206000، 206200، 206400، 206600، 206800، 207000، 207200، 207400، 207600، 207800، 208000، 208200، 208400، 208600، 208800، 209000، 209200، 209400، 209600، 209800، 210000، 210200، 210400، 210600، 210800، 211000، 211200، 211400، 211600، 211800، 212000، 212200، 212400، 212600، 212800، 213000، 213200، 213400، 213600، 213800، 214000، 214200، 214400، 214600، 214800، 215000، 215200، 215400، 215600، 215800، 216000، 216200، 216400، 216600، 216800، 217000، 217200، 217400، 217600، 217800، 218000، 218200، 218400، 218600، 218800، 219000، 219200، 219400، 219600، 219800، 220000، 220200، 220400، 220600، 220800، 221000، 221200، 221400، 221600، 221800، 222000، 222200، 222400، 222600، 222800، 223000، 223200، 223400، 223600، 223800، 224000، 224200، 224400، 224600، 224800، 225000، 225200، 225400، 225600، 225800، 226000، 226200، 226400، 226600، 226800، 227000، 227200، 227400، 227600، 227800، 228000، 228200، 228400، 228600، 228800، 229000، 229200، 229400، 229600، 229800، 230000، 230200، 230400، 230600، 230800، 231000، 231200، 231400، 231600، 231800، 232000، 232200، 232400، 232600، 232800، 233000، 233200، 233400، 233600، 233800، 234000، 234200، 234400، 234600، 234800، 235000، 235200، 235400، 235600، 235800، 236000، 236200، 236400، 236600، 236800، 237000، 237200، 237400، 237600، 237800، 238000، 238200، 238400، 238600، 238800، 239000، 239200، 239400، 239600، 239800، 240000، 240200، 240400، 240600، 240800، 241000، 241200، 241400، 241600، 241800، 242000، 242200، 242400، 242600، 242800، 243000، 243200، 243400، 243600، 243800، 244000، 244200، 244400، 244600، 244800، 245000، 245200، 245400، 245600، 245800، 246000، 246200، 246400، 246600، 246800، 247000، 247200، 247400، 247600، 247800، 248000، 248200، 248400، 248600، 248800، 249000، 249200، 249400، 249600، 249800، 250000، 250200، 250400، 250600، 250800، 251000، 251200، 251400، 251600، 251800، 252000، 252200، 252400، 252600، 252800، 253000، 253200، 253400، 253600، 253800، 254000، 254200، 254400، 254600، 254800، 255000، 255200، 255400، 255600، 255800، 256000، 256200، 256400، 256600، 256800، 257000، 257200، 257400، 257600، 257800، 258000، 258200، 258400، 258600، 258800، 259000، 259200، 259400، 259600، 259800، 260000، 260200، 260400، 260600، 260800، 261000، 261200، 261400، 261600، 261800، 262000، 262200، 262400، 262600، 262800، 263000، 263200، 263400، 263600، 263800، 264000، 264200، 264400، 264600، 264800، 265000، 265200، 265400، 265600، 265800، 266000، 266200، 266400، 266600، 266800، 267000، 267200، 267400، 267600، 267800، 268000، 268200، 268400، 268600، 268800، 269000، 269200، 269400، 269600، 269800، 270000، 270200، 270400، 270600، 270800، 271000، 271200، 271400، 271600، 271800، 272000، 272200، 272400، 272600، 272800، 273000، 273200، 273400، 273600، 273800، 274000، 274200، 274400، 274600، 274800، 275000، 275200، 275400، 275600، 275800، 276000، 276200، 276400، 276600، 276800، 277000، 277200، 277400، 277600، 277800، 278000، 278200، 278400، 278600، 278800، 279000، 279200، 279400، 279600،

## فارسی

### سیستم استنت گذاری کرون با شستشوی رابامایسین کوراکتو

دستورالعملها را با دقت کامل قبل از استفاده از دستگاه مطالعه کنید. تمام هشدارها و اقدامات احتیاطی در این دستورالعمل IPRV ملاحظه کنید. عدم انجام این کار ممکن است به بروز بعضی عوارض منجر شود.

### شرح دستگاه

#### 1. اجزاء سیستم استنت گذاری کرون با شستشوی رابامایسین کوراکتو

سیستم استنت گذاری کرون کوراکتو یک اکسید تیتانیوم سترون، و یک بار استفاده است که از یک بالن قابل انقباض در داخل عروق قلبی از پیش نصب شده بر روی PTCA بالن تبادل سریع (مونوریل) سیستم نصب است. این استنت از یک فولاد ضد زنگ 316LVM برای مصرف پزشکی تولید شده است. استنت های موجود در طول های مختلف 9 میلی متر، 13 میلی متر، 17 میلی متر، 21 میلی متر، 24 میلی متر، 28 میلی متر، و 32 میلی متر هستند و می توانند به قطرهای مختلف 2.5 میلی متر، 2.75 میلی متر، 3.0 میلی متر، 3.5 میلی متر، و 4.0 میلی متر منبسط شوند. پوشش استنت از ماده فعال رابامایسین و ماده غیر فعال PLGA، یک کریپلیم پلی (D، L-لاکتید-کو-گلیکولید) - پلیمری بر مبنای سطح کل استنت است.

قطر داخلی استنت (میلیمتر)	طول استنت (میلیمتر)	ششانه حداقل سازگاری کمتر راهنما	فشار اسمی (استمرغ)	مقاومت کششی (میلیامپ)
2.50	13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
2.75	9-13-17-21-24-28	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
3.50	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16
4.00	9-13-17-21-24-28-32	5F (1.4 mm / 0.056")	8	16

#### 2. شرح مواد تشکیل دهنده دارو

رابامایسین یک محصول لاکتون ماگنزیسیکلیک باکتری های استریوتومایسین hygroscopicus خنک است. فرمول مولکولی آن C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>N<sub>13</sub>O<sub>13</sub>، وزن مولکولی آن 914.2 گرم/مول است. نام شیمیایی رابامایسین (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34S)9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34-a-hexadecahydro-9, 27-dihydroxy-3-[[1R]-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hydroxy-3-methoxyhexyl]oxy]-1-methylthio]-10, 21-dimethoxy-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexamethyl-23, 27-epoxy-3H-pyrido[2, 1-c][1, 4]oxo-1, 7-azacycloheptan-1, 5, 11, 28, 29, 44(6H, 31H)-pentone است.

#### محصول چگونه عرضه می شود

در هر جعبه بسته بندی سیستم استنت گذاری کرون با شستشوی رابامایسین کوراکتو یک دستورالعمل واحد برای استفاده (IFU) وجود دارد. استرلین: این دستگاه با اکسید تیتانیوم استرل شده است. کبسه فولب بیرونی فقط برای حفاظت دستگاه از نور و رطوبت است (یک کبسه کوچک کاغذی حاوی یک ماده خشک کننده (سیلیکاژل) برای جذب رطوبت باقی مانده است). محتویات بسته بندی استرل واقع در داخل کبسه فولب استرلین هستند. کبسه سیلیکاژل و بسته بندی را دور بریزید.

**یکبار مصرف:** این دستگاه فقط برای یک بار استفاده است. آن را دوباره استرل نکنید. اگر بسته باز شده یا آسیب دیده است آن را مصرف نکنید. دستگاه را در یک محیط تهریک، خشک و خنک نگهداری کنید. از آن در مقابل نور محافظت کنید تا قبل از آماده شدن برای استفاده آن را از جعبه بیرون نبرید. آن را در 25 درجه سانتیگراد نگهداری کنید درجه حرارت مجازی در محدوده 10-30 درجه سانتیگراد است.

#### موارد مصرف

بیمارانی که مبتلا به بیماری های ایسکمیک قلبی همراه با داشتن علامت مرتبط با ضایعات تنگی یا گشادی (302 میلیمتر) عروق کرون (با قطر کرون 2.5 میلیمتر تا 4.0 میلی متر)، و کسانی که واجد شرایط برای عمل آنژیوپلاستی کرون درون جراحی از راه پوست هستند.

#### موارد منع مصرف

برای بیماران که تحت درمان ضد پلاکتی و / یا ضد انعقادی هستند منع مصرف دارد. بیماران که دچار ضایعاتی شده اند که مانع از تورم کامل یک بالن آنژیوپلاستی و یا قرار دادن نامناسب استنت و یا سیستم نصب می شود. بیماران مبتلا به حساسیت یا مواجه با منع استفاده از سیرولیموس (رابامایسین) و یا از نظر ساختاری ترکیبات زوتارولیموس، اورولیموس، تاکرولیموس، و داروهای مشابه، و یا هر گونه تشابه نسبی و یا مشتقات آنها. بیماران که دارای حساسیت شناخته شده به رساله های فلزی یا ماده حاجب هستند.

#### هشدار

این محصول فقط باید توسط پزشکان با تجربه که به اندازه کافی برای روشهای معالجه عروقی زیر پوستی آموزش دیده اند استفاده شود. این روش فقط باید در صورت وجود عوارض بالقوه منجر و یا تهدید کننده حیات بیمار، در بیمارستانی که در آن عمل جراحی اورژانس پیوند عروق کرون در آن به سرعت انجام گیرد. انتخاب صحیح بیمار از نظر ترومبوز، عوارض عروقی و / یا خطرات موارد خونریزی

لازم است. قبل از استفاده از این محصول، تمام دستورالعملهای مصرف را بطور کامل قبل از عمل جراحی مطالعه کنید. در مواردی که صحت استرل بسته بندی مورد تردید است و یا اگر دستگاه آسیب دیده یا بیخ وزده به نظر می رسد از آن استفاده نشود. از این محصول بعد از انقضای تاریخ مصرف استفاده نشود. از این محصول مجدداً استفاده، دوباره عمل آوری و یا استرل نکنید. این کار بر عملکرد محصول تاثیر می گذارد. این محصول ممکن است قادر به مقاومت در برابر مشکلات استفاده مجدد نباشد. تمیز کردن و یا دوباره پردازش قطعات کمتر در معرض مواد بیولوژیکی و استفاده از آن می تواند نتایج نامطلوبی در بر داشته باشد. از ماده ضد انعقاد نامناسب و / یا درمان ضد پلاکت باید برای بیماران استفاده شود. در زمان پزشکی نامناسب، ممکن است ترومبوز استنت رخ دهد. در هنگام نصب استنتهای متداخل، برای جلوگیری از احتمال خوردگی فلز از استنتهای ساخته شده از همان مواد استفاده کنید. افراد دارای آلرژی به فولاد ضد زنگ ممکن است یک واکنش آلرژیک به نصب این استنت نشان دهند. در صورتی که در هر زمان در طول دستروسی به ضایعه یا برداشتن سیستم نصب پس از نصب استنت هرگونه مقاومتی از طرف بیمار احساس شود، تمام سیستم باید کاملاً برداشته شود. استنت کوراکتو زمانی که بالون سیستم تحویل در فشار 8 بار باد شود به قطر اسمی اتساع خود می رسد. بالون سیستم تحویل نباید به نحوی در فشار بسیار بالا باد شود که استنت را بیش از قطر در نظر گرفته شده لومین رگ گشاد کند و یا در فشاری بیش از حداکثر فشار از پیش تعیین شده باد شود. این محصول می تواند بعد از استفاده به یک خطر زیست محیطی بالقوه تبدیل شود. حمل و نقل و دفع این محصولات باید مطابق با حرفه رایج پزشکی و قوانین و مقررات محلی جاری باشد. Alvimedica مسئولیتی نسبت به خطرات و / یا مشکلات دیگری که می تواند ناشی از حمل و / یا دفع نادرست این محصولات باشد، ندارد.

#### احتیاط

استنت را از سیستم نصب بر ندرید. این استنت را نمی توان از دستگاه جدا کرد و در کاتتر بالون دیگری برای یک نصب دیگر قرار داد. در صورت وجود هر گونه مشکل در خواندن برجسب که در شناسایی مناسب از محصول تاثیر دارد، توصیه می شود از این دستگاه استفاده نشود. دستگاه را بیش از حد در معرض نور قرار ندهید. دستگاه را در یک جای خشک، خنک و تاریک نگهدارید. در هنگام باد کردن بالون از فشار مجاز ترکیب (RBP) که بر روی برجسب محصول نشان داده شده است تجاوز نشود. این عمل ممکن است به ایجاد عوارض جانی مانند قطع عضو، سوراخ، آسیب به اندکت، ترومبوز، ایسکمیک میوکارد، انجام جراحی اضافی، انفارکتوس میوکارد، آرتری، آمبولی استنت، انسداد کامل عروق کرون و مرگ منجر شود. اگر استنت درست در رگ قرار نگرفته است آن را باز نکنید. باز نشدن سیستم استنت ممکن است باعث ایجاد عوارض مربوط به شیوه عمل و در نتیجه رسیدن آسیب به بیمار شود. این استنت را از سیستم حمل آن جدا نکنید زیرا ممکن است به استنت آسیب وارد شود و / یا منجر به آمبولیزاسیون آن گردد. از سیستم استنت بازکردن عروق کرونری به عنوان یک سیستم واحد استفاده می شود. هرگز دستگاه را در برابر یک مقاومت ناشناخته به جلو و یا عقب حرکت ندهید، این کار می تواند تروما یا بافت یا وارد شدن آسیب به دستگاه شود. اگر در هر زمان در طول دستروسی به ضایعه و قبل از نصب استنت احساس یک مقاومت غیر معمول شود، سیستم استنت و کاتتر را همانند یک بطور کامل برداشته شود. قبل از خارج کردن کاتتر بالون از منطقه درمان، از بالون تخلیه کامل یا بالون اطمینان حاصل کنید. تمام مراحل باید تحت نظارت رادیولوژیست یا کیهنت بالا انجام شود. اگر محل استنت را نمی توان پیدا کرد، آن را باد نکنید. در طول این عمل در صورت نیاز باید درمان ضد انعقاد مناسب و گشادکننده عروق کرونری به بیمار وجود داشته باشد. درمان ضد انعقاد باید بر اساس دستورالعملهای جاری پزشکی انجام شود و برای امتحان که پزشک آن را تعیین می کند پس از عمل ادامه یابد. قرار دادن استنت نامناسب یا خشک از آن تعیین می کند پس از برون شلخه جایی را دارد. در هنگام درمان ضایعات معده، ابتدا باید ضایعه انتهایی استنت گذاری شده و سپس این کار برای ضایعه بزرگتر انجام گیرد. این روش نیز به عبور از استنت پروگرام های قرار دادن استنت بستل و کاهش می دهد و تغییرات برای بیرون آوردن آن را کم می کند. برای باز کردن بالون از هوا یا هر ماده گازی دیگر استفاده نکنید. از مواد حاجب اتیوئول یا لیبیوئول استفاده نکنید. سیستم نصب را در معرض حلالهای آلی (مانند الکل، و غیره) قرار ندهید. توصیه می شود که قبل از دورانداختن بسته بندی برجسب دستگاه را به منظور ردیابی جدا کنید. هنگام عبور از استنتی که به تازگی کار گذاشته شده است برای جلوگیری از اختلال در قراردادن استنت، مقابل و / یا هندسه از سونوگرافی داخل عروق (IVUS)، یک گاید وایر کرونری، و برای امتحان که پزشک آن را تعیین می کند پس از عمل ادامه یابد. این محصول می تواند بعد از استفاده به یک خطر زیست محیطی بالقوه تبدیل شود. جابجایی و معوم کردن این محصولات باید مطابق با استانداردهای رایج پزشکی، و قوانین و مقررات جاری محلی انجام شود. جابجایی و دفع این محصولات است به مسئولیت Alvimedica نیست.

#### ایمنی

تست های غیر بالینی نشان داده است که استنت MR مشروط است. بیماران می توانند با خیال راحت تحت شرایط زیر اسکن شوند. میان مخلفاتی سیکن 1.5 تسلا (1.5T) و یا 3.0 تسلا (3.0T)، حداکثر شیب فیزیکی حوز کمتر از 10T/m است. حالت عادی عملکرد: حداکثر سرعت بزرگ تمام بدن (SAR) از: 2.0 وات / کیلوگرم به مدت 15 دقیقه اسکن در حالت کار عادی در 1.5T، 2.0 وات / کیلوگرم به مدت 15 دقیقه اسکن در حالت کار عادی در 3.0T.

#### گرمایش RF 3.0 T





**Alvimedica Tıbbi Ürünler San. ve Dış Tic. A.Ş.**

İstanbul Trakya Serbest Bölgesi | Ferhatpaşa Mahallesi

Atatürk Bulvarı | Manolya Sokak | No:7 | 34540

Çatalca | İstanbul | TÜRKİYE

T: +90 212 786 60 80 pbx F: +90 212 786 60 90

info@alvimedica.com



**Alvimedica Medical Technologies France**

Immeuble Neos 14 avenue de L'Europe |

77144 Montevrain | FRANCE

T: +33 1 60 42 88 58/59 F: +33 1 60 42 88 54

[www.alvimedica.com](http://www.alvimedica.com)

