



Instruções de Uso

HT Supreme™

MODELOS: BMA-X. XXXX

Sino Medical Sciences Technology Inc.

Detentor do Registro:

Medstar Importação e Exportação Ltda.

CNPJ: 03.580.620/0001-35

EST DA LAGOINHA 489 bloco 3 - lagoa CEP:

06.730-000

CEP: 06730-000

Vargem Grande Paulista – SP

Fone: (11) 5092-3700

Fabricante:

Sino Medical Sciences Technology Inc.

2nd Floor, TEDA Biopharm Res, Building
B, #5 4th St. TEDA.

Tianjin, China

Código Postal: 300457

Telefone: +86 022 59862900

Fax: +86 022 59862904

www.sinomed.com

Registro ANVISA nº: 80047300832

Nome Técnico: STENT FARMACOLÓGICO PARA ARTÉRIAS CORONÁRIAS (9000027)

Conteúdo:

Contém 1 Stent Modelo **BMA-X. XXXX**

Modelos disponíveis:

BMA-2.2510; BMA-2.2515; BMA-2.2520; BMA-2.2525; BMA-2.2530; BMA-2.5010; BMA-2.5015;
BMA-2.5020; BMA-2.5025; BMA-2.5030; BMA-2.5035; BMA-2.5040; BMA-2.7510; BMA-2.7515;
BMA-2.7520; BMA-2.7525; BMA-2.7530; BMA-2.7535; BMA-2.7540; BMA-3.0010; BMA-3.0015;
BMA-3.0020; BMA-3.0025; BMA-3.0030; BMA-3.0035; BMA-3.0040; BMA-3.2510; BMA-3.2515;
BMA-3.2520; BMA-3.2525; BMA-3.2530; BMA-3.2535; BMA-3.2540; BMA-3.5010; BMA-3.5015;
BMA-3.5020; BMA-3.5025; BMA-3.5030; BMA-3.5035; BMA-3.5040; BMA-4.0010; BMA-4.0015;
BMA-4.0020; BMA-4.0025; BMA-4.0030; BMA-4.0035; BMA-4.0040; BMA-4.5010; BMA-4.5015;
BMA-4.5020; BMA-4.5025; BMA-4.5030; BMA-5.0010; BMA-5.0015; BMA-5.0020; BMA-5.0025;
BMA-5.0030.



Sistema de Stent Coronário Revestido por Fármaco HT Supreme™

Instruções de Utilização

Conteúdo

1	DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO	4
1.1	Descrição dos Componentes do Dispositivo	5
1.2	Descrição dos Componentes do Fármaco e do Polímero	5
1.2.1	Sirolimus (Princípio Ativo)	5
1.2.2	Camada de Polímero Base e Polímero Biodegradável (Princípios Inativos)	5
1.2.3	Matriz do Produto e Teor de Sirolimus	6
2	UTILIZAÇÃO PREVISTA / INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO	7
3	CONTRAINDICAÇÕES	7
4	ADVERTÊNCIAS	7
5	PRECAUÇÕES	8
5.1	Precauções Gerais	8
5.2	Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento	8
5.3	Utilização de Múltiplos Stents	9
5.4	Braquiterapia Intravascular	9
5.5	Utilização em Conjunto com Outros Procedimentos	10
5.6	Utilização em Populações Especiais	10
5.6.1	Gravidez	10
5.6.2	Amamentação	10
5.6.3	Etnia	10
5.6.4	Uso Pediátrico	10
5.6.5	Uso Geriátrico	10
5.7	Características da Lesão/Vaso	10
5.8	Interações Medicamentosas	11
5.9	Potencial Supressão Imunológica	11
5.10	Potencial Aumento Lipídico	11
5.11	Ressonância Magnética (RMN)	11
5.12	Manuseamento do Stent	12
5.13	Colocação de Stent	12
5.13.1	Preparação do Sistema de Entrega do Stent	12
5.13.2	Implantação de Stent	12
5.13.3	Remoção do Sistema de Stent	13
5.13.4	Pós-Procedimento	14
6	INFORMAÇÃO SOBRE O FÁRMACO	14
6.1	Mecanismo de Ação	14
6.2	Farmacocinética	14
6.3	Interações com Medicamentos ou outras Substâncias	15
6.4	Cetoconazol	15
6.4.1	Rifampicina	15
6.4.2	Diltiazem	16
6.4.3	Ciclosporina	16
6.4.4	Fármacos que podem ser coadministrados sem ajuste da dose	16
6.4.5	Outras Interações Medicamentosas	16

6.4.6	Suco de toranja	16
6.4.7	Preparações à Base de Plantas.....	17
6.4.8	Vacinação	17
6.4.9	Interações Fármaco-Exames Laboratoriais	17
6.5	Carcinogenicidade, Genotoxicidade e Toxicidade Reprodutiva.....	17
6.6	Gravidez.....	18
6.7	Amamentação	18
7	VISÃO GERAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS.....	18
7.1	O Estudo PIONEER I	18
7.2	O Estudo PIONEER II	19
7.3	O Estudo PIONEER II OCT.....	19
7.4	O Estudo PIONEER III	20
8	POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS/COMPLICAÇÕES	20
9	INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO	21
10	ACONSELHAR E INFORMAR O PACIENTE	21
11	APRESENTAÇÃO	21
12	INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR.....	22
12.1	Inspeção Pré-Utilização	22
12.2	Material Necessário.....	22
12.3	Preparação.....	22
12.3.1	Remoção da Embalagem.....	22
12.3.2	Irrigação do Lúmen do Fio-Guia	23
12.3.3	Preparação do Sistema de Entrega	23
12.3.4	Procedimento de Entrega	23
12.4	Procedimento de Colocação	24
12.5	Procedimento de Remoção	25
12.6	Dilatação de Segmentos do Stent após a Colocação	25
13	INFORMAÇÃO SOBRE COMPLACÊNCIA IN VITRO.....	25
14	DECLARAÇÃO DE PRECAUÇÃO QUANTO À REUTILIZAÇÃO.....	26
15	PRAZO DE VALIDADE	26
16	GARANTIA E LIMITAÇÕES	26
17	DECLARAÇÃO	26
18	SÍMBOLOS GRÁFICOS PARA ROTULAGEM DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	26
19	DADOS DO FABRICANTE	27

1 DESCRIÇÃO DO DISPOSITIVO

O Sistema de Stent Coronário Revestido por Fármaco HT Supreme™ (sistema de stent HT Supreme™) é um produto de combinação dispositivo/fármaco que consiste num stent coronário expansível em liga de cobalto-crómio (CoCr) com um balão revestido por fármaco e um sistema de entrega. O stent é revestido por uma camada de polímero de base não absorvível e uma camada superior de polímero biodegradável com eluição de fármaco. A camada de polímero biodegradável que elui o fármaco consiste numa mistura de sirolimus com um polímero biodegradável. O stent é entregue através de um sistema de entrega de troca rápida expansível por balão. As principais características do sistema de stent HT Supreme™ estão descritas na **Tabela 1.1**.

Tabela 1.1: Descrição dos Componentes do Sistema de Stent HT Supreme™

Parâmetro	Características
Características do Stent	
Comprimento dos Stents Disponíveis (mm)	10; 15; 20; 25; 30; 35;40
Diâmetro dos stents disponíveis (mm)	2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50; 4,00; 4,50;5,00
Materiais dos Stents	Liga de cobalto-crómio (CoCr) L-605 de grau médico
Camada de Polímero Base	Uma camada não erodível de poli(metacrilato de n-butila) (PBMA, sigla em inglês) ligada, por ligação covalente, à superfície do stent.
Componente: Fármaco	Um revestimento isolante de um polímero biodegradável carregado com 1,2 µg/mm ² de sirolimus com um teor nominal máximo de fármaco de 324 µg no stent grande (4,00 x 40 mm).
Características do Sistema de Entrega	
Comprimento Útil (cm)	145
Design	- Porta de acesso único ao lúmen de insuflação. A ranhura de saída do fio-guia está localizada a 23,5 cm da ponta. Concebido para fios-guia de ≤ 0,014" (0,36 mm). - Dois marcadores em posição proximal da haste do sistema de entrega (a 87 cm e 97 cm da ponta distal) indicam a posição relativa do sistema de entrega até ao extremo do cateter-guia das artérias braquial ou femoral.
Componente: Balão	Um balão semi-compatível com dois marcadores radiopacos localizados na haste do cateter para indicar o posicionamento do balão e o comprimento do stent expandido.
Pressão de Insuflação do Balão	- Pressão Nominal de Insuflação: 10atm (1013 kPa) para diâmetros de stent de até 2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50; 4,50; 5,00 mm,, 12 atm (1216 kPa) para 4,00 mm. - Pressão Nominal de Ruptura (RBP) 18 atm (1824 kPa) para os diâmetros 2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; e 3,50, e 16 atm (1621 kPa) para o diâmetro 4,00;4.50;5,00
Diâmetro Interno do Cateter-Guia	5 F, ≥0,056" D.I. (1,42 mm): 2.25; 2.50;2.75; 3.00; 3.25; 3.50;4.00mm 6 F, ≥0,070" D.I. (1,78 mm):4.50;5.00mm
Diâmetro Externo da Haste do Cateter (nominal)	- Proximal: 2,0 F (0,68 mm) - Distal: 2,9 F (0,95 mm)

Perfil de Cruzamento do Sistema	- Distal: 3,6 F ($\leq 1,20$ mm) para os diâmetros 2,25; 2,50; 2,75; e 3,00 mm 3,9 F ($\leq 1,30$ mm) para o diâmetro 3,25; 3,50 e 4,00 mm 4,5F ($\leq 1,50$ mm) para o diâmetro 4,50; 5,00 mm - Proximal: 2,9 F ($\leq 0,95$ mm) para todos os tamanhos
---------------------------------	---

1.1 Descrição dos Componentes do Dispositivo

O stent HT Supreme™ é fabricado em liga de cromo cobalto (CoCr) L605 e está disponível em múltiplas combinações de diâmetro e comprimento, conforme descrito na **Tabela 1.1**. O stent é revestido por uma fina camada de polímero não-erodível, poli(metacrilato de n-butila) (PBMA) combinada por ligação covalente, à superfície do stent. Uma camada superior consiste de sirolimus embebido em ácido polilático co-glicólico (PLGA) biodegradável. O stent HT Supreme™ é entregue através de um sistema de entrega de troca rápida expansível por balão com um comprimento útil de 145 cm, compatível com fios-guia de $\leq 0,014''$ e com cateteres-guia com diâmetros ≥ 5 F (0,056") para 2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50; 4,00mm. compatível com fios-guia de $\leq 0,014''$ e com cateteres-guia com diâmetros ≥ 6 F (0,070") para 4,50; 5,00mm. Marcadores radiopacos localizados na haste do cateter indicam o comprimento útil do balão.

1.2 Descrição dos Componentes do Fármaco e do Polímero

O stent HT Supreme™ é revestido pelo fármaco, sirolimus (princípio ativo), numa mistura com um polímero biodegradável (princípio inativo). Uma camada de polímero base (princípio inativo) é concebida para garantir a adesão do revestimento superior composto por fármaco/polímero biodegradável ao stent.

1.2.1 Sirolimus (Princípio Ativo)

O princípio ativo farmacêutico encontrado no stent HT Supreme™ é o sirolimus, também conhecido como Rapamicina. Sirolimus é uma lactona macrocíclica produzida por organismos da espécie *Streptomyces Hygroscopicus*. O nome químico do sirolimus é (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a-hexadecaído-9,27-diidroxi-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6, 8, 12, 14, 20,26-hexametil-23,27-epóxi-3H-pirido [2,1-c] [1,4] oxaazacicloentriacontina-1, 5, 11, 28,29 (4H, 6H,31H)-pentona. A sua fórmula molecular é $C_{51}H_{79}NO_{13}$ e o seu peso molecular é 914,2 (g/mol). A estrutura química é apresentada na **Figura 1.1**.

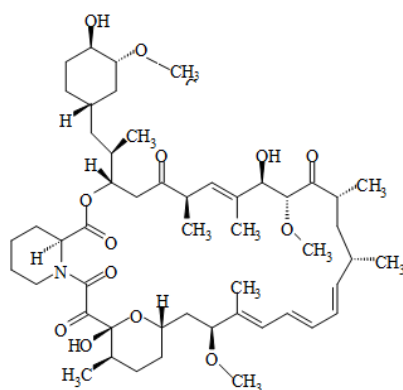


Figura 1.1 Estrutura Química do Sirolimus

1.2.2 Camada de Polímero Base e Polímero Biodegradável (Princípios Inativos)

O stent HT Supreme™ contém princípios inativos, incluindo polimetacrilato de n-butila (PBMA) não-erodível,

uma camada de polímero base, e ainda poli(DL-ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) biodegradável, a camada composta pela matriz de fármaco que contém sirolimus. PBMA é um homopolímero colocado sobre a superfície do stent com recurso à técnica de *electrografting*. O copolímero PLGA da matriz de fármaco é misturado com sirolimus e aplicado ao stent revestido por PBMA. PLGA é um polímero de poliéster alifático linear biodegradável. As estruturas químicas são apresentadas na **Figura 1.2**.

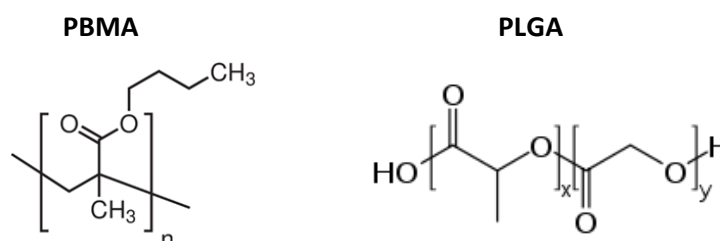


Figura 1.2: Estruturas Químicas dos Polímeros de Revestimento

1.2.3 Matriz do Produto e Teor de Sirolimus

Tabela 1.2 Matriz do Produto e Teor de Sirolimus do Sistema de Stent HT Supreme™

CATÁLOGO Número	Componente HT Supreme™			Cateter de Entrega
	Expandido Diâmetro do Stent (mm)	Comprimento do Stent (mm)	Teor Nominal de Sirolimus (µg)	Tamanho do Baloão (mm × mm)
BMA-2,2510	2,25	10	59	2,25 × 10
BMA-2,2515	2,25	15	89	2,25 × 15
BMA-2,2520	2,25	20	120	2,25 × 20
BMA-2,2525	2,25	25	150	2,25 × 25
BMA-2,2530	2,25	30	180	2,25 × 30
BMA-2,5010	2,50	10	59	2,50 × 10
BMA-2,5015	2,50	15	89	2,50 × 15
BMA-2,5020	2,50	20	120	2,50 × 20
BMA-2,5025	2,50	25	150	2,50 × 25
BMA-2,5030	2,50	30	180	2,50 × 30
BMA-2,5035	2,50	35	210	2,50 × 35
BMA-2,5040	2,50	40	240	2,50 × 40
BMA-2,7510	2,75	10	59	2,75 × 10
BMA-2,7515	2,75	15	89	2,75 × 15
BMA-2,7520	2,75	20	120	2,75 × 20
BMA-2,7525	2,75	25	150	2,75 × 25
BMA-2,7530	2,75	30	180	2,75 × 30
BMA-2,7535	2,75	35	210	2,75 × 35
BMA-2,7540	2,75	40	240	2,75 × 40
BMA-3,0010	3,00	10	59	3,00 × 10
BMA-3,0015	3,00	15	89	3,00 × 15
BMA-3,0020	3,00	20	120	3,00 × 20
BMA-3,0025	3,00	25	150	3,00 × 25
BMA-3,0030	3,00	30	180	3,00 × 30
BMA-3,0035	3,00	35	210	3,00 × 35
BMA-3,0040	3,00	40	240	3,00 × 40
BMA-3,2510	3,25	10	80	3,25 × 10
BMA-3,2515	3,25	15	121	3,25 × 15
BMA-3,2520	3,25	20	162	3,25 × 20
BMA-3,2525	3,25	25	203	3,25 × 25
BMA-3,2530	3,25	30	244	3,25 × 30
BMA-3,2535	3,25	35	285	3,25 × 35

CATÁLOGO Número	Componente HT Supreme™			Cateter de Entrega
	Expandido Diâmetro do Stent (mm)	Comprimento do Stent (mm)	Teor Nominal de Sirolimus (µg)	Tamanho do Baloão (mm × mm)
BMA-3,2540	3,25	40	324	3,25 × 40
BMA-3,5010	3,50	10	80	3,50 × 10
BMA-3,5015	3,50	15	121	3,50 × 15
BMA-3,5020	3,50	20	162	3,50 × 20
BMA-3,5025	3,50	25	203	3,50 × 25
BMA-3,5030	3,50	30	244	3,50 × 30
BMA-3,5035	3,50	35	285	3,50 × 35
BMA-3,5040	3,50	40	324	3,50 × 40
BMA-4,0010	4,00	10	80	4,00 × 10
BMA-4,0015	4,00	15	121	4,00 × 15
BMA-4,0020	4,00	20	162	4,00 × 20
BMA-4,0025	4,00	25	203	4,00 × 25
BMA-4,0030	4,00	30	244	4,00 × 30
BMA-4,0035	4,00	35	285	4,00 × 35
BMA-4,0040	4,00	40	324	4,00 × 40
BMA-4,5010	4,50	10	92	4,50 × 10
BMA-4,5015	4,50	15	139	4,50 × 15
BMA-4,5020	4,50	20	186	4,50 × 20
BMA-4,5025	4,50	25	233	4,50 × 25
BMA-4,5030	4,50	30	280	4,50 × 30
BMA-5,0010	5,00	10	92	5,00 × 10
BMA-5,0015	5,00	15	139	5,00 × 15
BMA-5,0020	5,00	20	186	5,00 × 20
BMA-5,0025	5,00	25	233	5,00 × 25
BMA-5,0030	5,00	30	280	5,00 × 30

2 UTILIZAÇÃO PREVISTA / INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O Sistema de Stent Coronário Revestido por Fármaco HT Supreme™ está indicado para melhorar o diâmetro luminal coronário em pacientes com cardiopatia isquêmica sintomática devido a lesões *de novo* das artérias coronárias nativas (comprimento ≤ 40 mm) com vasos de referência com diâmetros de 2,25 mm a 5,00 mm.

3 CONTRAINDICAÇÕES

O sistema de stent HT Supreme™ está contraindicado para utilização nos seguintes casos:

- Pacientes para os quais esteja contraindicada uma terapia antiplaquetária e/ou anticoagulante.
- Pacientes com lesões que impeçam a insuflação completa de um balão de angioplastia e/ou a colocação correta do stent ou do sistema de entrega do stent.
- Pacientes com hipersensibilidade ou contraindicação conhecida ao sirolimus ou a compostos estruturalmente relacionados, cobalto, cromo, níquel, tungstênio, polímeros acrílicos, polímeros PLGA ou meios de contraste.

4 ADVERTÊNCIAS

- A embalagem interior não deve ser aberta ou danificada antes da utilização para que se mantenha esterilizada. A utilização de dispositivos não estéreis cria um risco potencial de infecções nos pacientes ou nos utilizadores. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doenças ou a morte do paciente.
- É necessária uma seleção criteriosa dos pacientes porque a utilização deste dispositivo já foi associada a algumas complicações, incluindo trombose do stent, complicações vasculares e/ou eventos hemorrágicos. Consultar a **Secção 8 (Possíveis Efeitos Adversos/Complicações)** para obter uma lista completa.

- Este produto requer a utilização de terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária. Este produto não deve ser utilizado em pacientes que, provavelmente, não venham a cumprir o regime antiplaquetário recomendado. Consultar a **Secção 5.2 (Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento)** para obter informação importante.

5 PRECAUÇÕES

5.1 Precauções Gerais

- A implantação do stent deve ser realizada apenas por médicos que tenham recebido formação adequada.
- A implantação do stent deve ser realizada apenas em hospitais onde a cirurgia de bypass coronário com enxerto de emergência possa ser prontamente realizada caso surja uma potencial lesão ou uma complicação que ponha em risco a vida do paciente.

Nos casos em que múltiplos stents são implantados, recomenda-se que os materiais dos stents apresentem uma composição semelhante. O contato entre stents de diferentes materiais pode levar ao aumento do potencial de corrosão e/ou possíveis interações medicamentosas no caso da utilização com outros stents com eluição de fármaco. As possíveis interações medicamentosas entre o stent HT Supreme™ e outros stents com eluição de fármaco não foram ainda determinadas e por isso devem ser evitadas.

- O subsequente bloqueio do stent ou estenose podem requer a dilatação repetida do segmento da artéria que contém o stent. São desconhecidos, até à data, os resultados a longo prazo após uma dilatação repetida dos stents endotelializados.
- Devem ser considerados os riscos e benefícios da utilização em pacientes com histórico de reações graves a agentes de contraste.
- O sistema de entrega não deve ser exposto a solventes orgânicos, como álcool ou detergentes, pois o revestimento que contem o fármaco pode ser suscetível a danos ou à eluição prematura do fármaco.
- Deve-se ter cuidado ao controlar a ponta do cateter-guia durante a entrega do stent, a colocação e a retirada do balão. Antes de retirar o sistema de entrega do stent, confirmar visualmente o esvaziamento do balão sob fluoroscopia para evitar que o cateter-guia se mova dentro do vaso e cause danos na artéria.
- A trombose do stent é um evento raro, mas quando ocorre, é frequentemente associado ao infarto do miocárdio (IM) ou morte. Os ensaios clínicos a stents com eluição de fármaco avaliados até à data, não determinaram totalmente a incidência da trombose do stent em relação ao risco de morte cardíaca, IM ou mortalidade por todas as causas.
- Este dispositivo deve ser usado conforme especificado nas Indicações de Utilização. A utilização deste dispositivo para tratar pacientes e/ou lesões não mencionadas nas indicações, pode resultar num risco aumentado de efeitos adversos, incluindo trombose do stent, embolização do stent, IM ou morte.
- O sirolimus é metabolizado pela família de enzimas CYP 3A. Estudos demonstraram que fármacos, como a ciclosporina, que inibem as enzimas CYP 3A podem diminuir a depuração do sirolimus. A utilização de outros compostos de “limus” (por exemplo, everolimus, tacrolimus, etc.) concomitantemente com um stent com eluição de sirolimus pode competir pela ligação a enzimas metabólicas e causar um potencial aumento dos níveis de sirolimus e reduzir as taxas de depuração.
- A utilização de outros fármacos que competem pela ligação ao recetor FKBP12 (por exemplo, everolimus, tacrolimus, etc.) reduzirá a eficácia do sirolimus.

5.2 Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento

A duração ideal da terapêutica antiplaquetária, em específico a terapia inibidora de P2Y₁₂, é desconhecida e pode não eliminar o risco de trombose, apesar da terapêutica ser continuada. De acordo com recomendações

recentes fornecidas pela 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease (CAD) (atualização de 2016 focada nas diretrizes da ACC/AHA [American College of Cardiology/American Heart Association] sobre a duração da dupl terapia antiplaquetária em pacientes com doença arterial coronária (DAC)), o tratamento continuado com uma combinação de aspirina (81 mg) e um inibidor de P2Y₁₂ após a implantação do stent parece reduzir eventos cardíacos adversos críticos. Com base em evidências clínicas, incluindo ensaios clínicos aleatórios, medidas de prevenção secundárias e a opinião consensual de especialistas, as diretrizes recomendam que os pacientes com cardiopatia isquêmica estável sejam submetidos a terapêutica com aspirina e P2Y₁₂ durante, pelo menos, 6 meses caso não existam contraindicações; a interrupção após 3 meses será aceitável em pacientes com elevado risco de sangramento. Pacientes com síndrome coronária aguda devem fazer este tratamento durante, pelo menos, 12 meses caso não existam contraindicações; a interrupção após 6 meses será aceitável em pacientes com elevado risco de sangramento.

As diretrizes 2016 da ACC/AHA completas podem ser consultadas em: <http://www.onlinejacc.org/content/68/10/1082>

A adesão do paciente às recomendações antiplaquetárias pós-procedimento é muito importante, pois a interrupção prematura pode resultar num maior risco de trombose, IM ou morte. Ao planejar um procedimento de implantação de stent, qualquer procedimento cirúrgico ou odontológico que esteja programado e que possa exigir a interrupção precoce da terapia antiplaquetária deve ser cuidadosamente considerada, inclusive se a implantação do stent e a terapia antiplaquetária associada recomendada são a opção correta. Por outro lado, se um procedimento cirúrgico ou odontológico que exija suspensão da terapia antiplaquetária for considerado necessário após a implantação do stent, os riscos e benefícios do procedimento devem ser ponderados em relação aos possíveis riscos associados à interrupção prematura da terapêutica antiplaquetária. Em geral, recomenda-se adiar a cirurgia eletiva por um ano ou, nos casos em que a cirurgia não pode ser adiada, a continuação da terapêutica antiplaquetária deve ser considerada durante o período perioperatório em pacientes de alto risco.

Nos casos em que um significativo sangramento ativo exija a interrupção precoce da terapia antiplaquetária, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a eventos cardíacos e, uma vez estabilizados, devem reiniciar a sua terapia antiplaquetária o mais rápido possível, a critério dos seus médicos responsáveis.

5.3 Utilização de Múltiplos Stents

As lesões devem ser tratadas com não mais que um stent (a menos que, em situações de emergência, sejam necessários stents adicionais). Nos casos em que múltiplos stents são implantados, recomenda-se que os materiais dos stents apresentem uma composição semelhante. O contato entre stents de diferentes materiais pode levar ao aumento do potencial de corrosão devido à presença de metais diferentes num meio condutor. As potenciais interações do stent HT Supreme™ com outros stents revestidos ou com eluição de fármacos não foram avaliadas e devem ser evitadas sempre que possível.

5.4 Braquiterapia Intravascular

A segurança e eficácia da utilização do sistema de stents HT Supreme™ no tratamento de pacientes com prévias lesões alvo ou em pacientes com tratamento prévio com braquiterapia de lesões com stent não foram avaliadas. Por outro lado, os efeitos do tratamento com braquiterapia na segurança e eficácia de lesões previamente tratadas com o sistema de stents HT Supreme™ também não foram avaliados. Ambos os tratamentos podem alterar a remodelação arterial; as interações entre estes dois tratamentos não foram determinadas.

5.5 Utilização em Conjunto com Outros Procedimentos

A segurança e eficácia da utilização de dispositivos de aterectomia mecânica (como cateteres de aterectomia direcional e cateteres de aterectomia rotacional) ou cateteres de angioplastia a laser em conjunto com a implantação do stent HT Supreme™ não foram determinadas.

5.6 Utilização em Populações Especiais

5.6.1 Gravidez

Gravidez “Categoria C”: Consultar a **Secção 6.6 (Gravidez)** para obter informação adicional sobre fármacos. O sistema de stent HT Supreme™ não foi avaliado em mulheres grávidas. Os efeitos no feto em desenvolvimento também não foram avaliados. Uma contracepção eficaz deve ser iniciada antes da implantação do stent HT Supreme™ e continuada durante um ano após a implantação. Embora não exista qualquer contraindicação, os riscos e efeitos na reprodução não são conhecidos atualmente.

5.6.2 Amamentação

Consultar a **Secção 6.7 (Lactação)** para obter informação adicional sobre fármacos. Os efeitos do sistema de stent HT Supreme™ na lactação não foram avaliados. Deve ser tomar uma decisão entre interromper a amamentação ou implantar o stent, levando em consideração a importância do stent para a mãe.

5.6.3 Etnia

Os estudos clínicos do sistema de stent HT Supreme™ não avaliaram especificamente as possíveis diferenças na sua segurança e eficácia em diferentes etnias.

5.6.4 Uso Pediátrico

A segurança e eficácia do stent HT Supreme™ em pacientes pediátricos não foram determinadas

5.6.5 Uso Geriátrico

Até à data, não existem dados clínicos suficientes que permitam comparar a segurança e eficácia do stent HT Supreme™ em pacientes com menos de 65 ou mais de 65 anos de idade.

5.7 Características da Lesão/Vaso

A segurança e eficácia do sistema de stent HT Supreme™ não foram determinadas em pacientes com lesões alvo e vasos que apresentem as seguintes características e condições:

- Trombo vascular não resolvido no local da lesão
- Diâmetro do vaso de referência da artéria coronária de $<2,25$ mm ou $>5,00$ mm
- Lesão com mais de 40 mm de comprimento
- Lesões localizadas em enxertos da veia safena, artéria coronária esquerda desprotegida, lesões ostiais, oclusões totais crônicas e lesões localizadas numa bifurcação
- Lesões com stents previamente implantados
- Doença difusa ou fluxo fraco (TIMI <1) distal às lesões identificadas
- Tortuosidade excessiva proximal à lesão ou dentro desta
- Infarto agudo do miocárdio (IAM) recente ou evidência de trombo no vaso alvo
- Calcificação moderada ou grave da lesão
- Doença multiarterial
- Reestenose intra-stent

5.8 Interações Medicamentosas

Consultar a **Secção 6 (Informação sobre o Fármaco)** para obter informação adicional sobre as interações medicamentosas com sirolimus. Os efeitos de possíveis interações medicamentosas na segurança e eficácia do sistema de stent HT Supreme™ não foram avaliados. A eficácia do sirolimus tem como base a sua ligação ao recetor FKBP12 e a subsequente interação com o alvo mecanístico da rapamicina (mTOR). O uso concomitante de outros fármacos que se ligam a este receptor podem, potencialmente, reduzir a eficácia do sirolimus. Sabe-se que vários medicamentos interferem com o metabolismo do sirolimus e outras interações medicamentosas podem ser inferidas a partir de efeitos metabólicos conhecidos. Sabe-se que o sirolimus é um substrato do citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4) e da glicoproteína-P. Deve-se considerar o potencial efeito da interação medicamentosa ao decidir implantar um stent HT Supreme™ num paciente que esteja a tomar um medicamento que possa interagir com o sirolimus, competindo pelo metabolismo ou pela ligação ao recetor do sirolimus, ou ao decidir iniciar uma terapêutica com um desses medicamentos num paciente que tenha sido implantado com o stent HT Supreme™.

5.9 Potencial Supressão Imunológica

O Sirolimus, princípio ativo do stent HT Supreme™, é um agente imunossupressor. A potencial supressão do sistema imunológico em pacientes tratados com o stent HT Supreme™ não foi especificamente avaliada. A supressão imunológica sistêmica é improvável com a implantação de um único stent devido à pequena quantidade de sirolimus presente no stent. No entanto, se os pacientes forem tratados com múltiplos sistemas de stents HT Supreme™, pode acontecer que as concentrações sistêmicas do sirolimus se aproximem temporariamente dos níveis imunossupressores, especialmente em pacientes que também tenham insuficiência hepática ou que estejam a tomar medicamentos que inibam o CYP3A4 ou a glicoproteína-P. Por este motivo, deve-se ter em consideração os pacientes que estejam a tomar outros agentes imunossupressores ou que corram risco de supressão imunológica.

5.10 Potencial Aumento Lipídico

A utilização de sirolimus oral em pacientes transplantados renais foi associada a um aumento do colesterol sérico e dos triglicerídeos, em alguns casos exigindo tratamento. O efeito foi observado na terapia oral prolongada, tanto em doses altas como em doses baixas, proporcionalmente. Se forem utilizados de acordo com as indicações de utilização, será esperada que as concentrações sistêmicas de sirolimus do stent HT Supreme™ sejam inferiores às concentrações normalmente obtidas em pacientes transplantados, mas desconhece-se a magnitude e a duração de qualquer efeito causado por essas concentrações nos lípidos.

5.11 Ressonância Magnética (RMN)

Em testes não clínicos, o stent HT Supreme™ demonstrou ser condicionado por ambientes de RMN em configurações de stent simples de até 40 mm de comprimento ou sobrepostas de até 77 mm. Um paciente implantado com este dispositivo pode ser examinado com segurança por um sistema de RMN que cumpra os seguintes requisitos:

- Campo magnético estático de 1,5 T ou 3,0 T;
- Campo magnético com gradiente espacial máximo de 4000 gauss/cm ou menos;
- Sistema de RMN máximo relatado, taxa de absorção específica (SAR) média do corpo inteiro ≤ 2 W/kg (modo de funcionamento normal) para um sistema de RMN de 1,5 T ou 3,0 T.

Sob as condições de ressonância magnética definidas acima, os resultados dos testes não clínicos (incluindo o efeito do fluxo sanguíneo) indicam que é esperado que o stent HT Supreme™ produza um aumento máximo de temperatura inferior a 5,0 °C após 15 minutos de exame contínuo. Em testes não clínicos, o artefato de

imagem produzido pelo dispositivo estende-se aproximadamente 6 mm a partir do sistema de stent HT Supreme™ quando as imagens são obtidas com a sequência de pulso Gradiente Eco (GRE) e com um sistema de RMN de 3,0 T.

5.12 Manuseamento do Stent

- O stent HT Supreme™ destina-se apenas a uma única utilização. Não reesterilizar nem reutilizar este dispositivo. A reutilização de dispositivos de utilização única cria um risco potencial de infeções nos pacientes ou nos utilizadores. A contaminação do dispositivo pode causar lesões, doenças ou a morte do paciente. A limpeza, desinfecção e esterilização podem comprometer o material e as características essenciais do design, levando a falhas no dispositivo. A SINOMED não se responsabiliza por quaisquer danos diretos, incidentais ou consequenciais resultantes da reesterilização e reutilização do dispositivo.
- Atenção à data "Não utilizar após" (validade) que se encontra no rótulo do produto.
- A superfície externa da bolsa laminada NÃO é estéril. Apenas o conteúdo no interior da bolsa deve ser considerado estéril.
- Não retirar o stent do respectivo sistema de entrega. A sua remoção pode danificar o stent, o revestimento do stent e/ou levar à embolização do stent. Estes componentes destinam-se a um funcionamento em conjunto como um sistema único. Não utilizar o stent com um sistema de entrega diferente.
- Não utilizar o sistema de entrega em conjunto com outros stents.
- Deve-se ter especial cuidado para não manusear ou danificar o stent dentro do balão, especialmente durante a remoção do sistema de entrega da embalagem, colocação sobre o fio-guia e avanço através do adaptador da válvula hemostática rotativa e do conector do cateter-guia, pois isso pode danificar o stent, o sistema de polímero e/ou levar à embolização do stent.
- Não manipular, tocar ou manusear o stent com os dedos, uma vez que tal poderá provocar danos no revestimento, contaminação ou deslocação do stent do balão de entrega.
- Utilizar apenas os meios adequados para insuflar o balão. Não utilizar ar ou quaisquer meios gasosos para insuflar o balão, o que pode provocar uma expansão irregular e dificultar a colocação do stent. Consultar a **Secção 12.3.3 (Instruções para o Utilizador; Preparação do Sistema de Entrega)**.

5.13 Colocação de Stent

5.13.1 Preparação do Sistema de Entrega do Stent

- Não preparar ou insuflar previamente o sistema de entrega antes da colocação do stent, a não ser de acordo com o método indicado. Isso pode levar ao deslocamento do stent do balão. Utilizar a técnica de purga de balão descrita na **Secção 12.3.3 (Instruções para o Utilizador; Preparação do Sistema de Entrega)**.
- Ao introduzir o sistema de entrega no vaso, não induzir pressão negativa, esta poderá provocar a deslocação do stent no balão.
- Usar cateteres-guia com tamanhos de lúmen adequados para acomodar o sistema de entrega do stent. Consultar a **Secção 1.1 (Descrição dos Componentes do Dispositivo)**.

5.13.2 Implantação de Stent

- Dilatar previamente o vaso alvo com um balão de angioplastia de tamanho adequado. Se isto não for feito, poderão aumentar as dificuldades da colocação do stent e complicar o processo.
- Não expandir o stent se este não estiver corretamente posicionado no vaso. Consultar a **Secção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent)**
- A implantação de um stent pode conduzir a dissecção e a estenose aguda do vaso, requerendo uma intervenção adicional (CABG, cirurgia, maior dilatação, colocação de stents adicionais, etc.).

- A segurança e a eficácia do tratamento de mais do que um vaso por cada artéria coronária com stents HT Supreme™ não foram determinadas. Nos casos em que isso é realizado, recomenda-se que o stent seja colocado primeiro na lesão distal, a fim de minimizar o risco de deslocação incorrido ao atravessar os stents implantados.
- A colocação do stent pode comprometer a patência de um ramo lateral.
- Não exceder a Pressão Nominal de Ruptura (RBP), conforme indicado no rótulo do produto. Consultar a **Seção 13 (Informação sobre Complacência In Vitro)** para obter informação sobre a complacência do stent em função do diâmetro. Recomenda-se a utilização de um dispositivo de monitorização de pressão para evitar pressurização excessiva. A utilização de pressões superiores às especificadas no rótulo do produto pode provocar a ruptura do balão com possíveis danos arteriais e dissecção. O diâmetro interno do stent deve aproximar-se 1,1 vezes o diâmetro de referência do vaso. A dimensão da expansão do stent deve ser confirmada em radiografia.
- Só é possível recolher um stent não expandido para dentro do cateter-guia uma única vez. Um stent não expandido não deve ser reintroduzido dentro da artéria depois de ter sido recolhido para dentro do cateter-guia. Não se devem efetuar movimentos subsequentes para dentro e fora através da extremidade distal do cateter-guia, visto que o stent não entregue pode ser danificado ao ser recolhido para dentro do cateter-guia.
- Caso seja sentida resistência a qualquer momento durante a remoção do sistema de stent, o sistema de entrega do stent e o cateter-guia devem ser removidos como uma única unidade. Consultar a **Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent)**.
- Embora o balão do sistema de entrega do stent seja suficientemente forte para expandir o stent sem ruptura, um rasgão circunferencial do balão distal ao stent e antes da expansão completa do stent, pode fazer com que o balão fique preso ao stent, exigindo remoção cirúrgica. Em caso de ruptura do balão, este deve ser removido e, se necessário, o cateter de dilatação deve ser trocado por um novo através do fio-guia para concluir a expansão do stent.
- Assegurar que toda a área da lesão/dissecção é abrangida pelos stents e de que não existem folgas entre eles.

5.13.3 Remoção do Sistema de Stent

Caso alguma resistência seja sentida a qualquer momento durante o acesso à lesão ou ao remover o sistema de entrega após a implantação do stent, o sistema de entrega do stent e o cateter-guia devem ser removidos como uma única unidade, executando os seguintes passos sob visualização fluoroscópica direta:

- Confirmar o esvaziamento total do balão. O tempo de deflação não é superior a 20 segundos para 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 4,00 mm de diâmetro; o tempo de deflação não é superior a 30 segundos para 4,50, 5,00 mm de diâmetro. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do sistema de entrega, prestar especial atenção à posição do cateter-guia. Em alguns casos, pode ser necessário recolher ligeiramente o cateter-guia para evitar movimentos inadvertidos do mesmo e uma avaliação angiográfica da árvore coronária deve ser realizada para garantir que não existem danos na estrutura vascular coronária.
- NÃO recolher o sistema de entrega para dentro do cateter-guia.
- Colocar o marcador proximal do balão em posição ligeiramente distal em relação à ponta do cateter-guia.
- Avançar o fio-guia para o interior da anatomia coronária, o mais distalmente possível, mas sem comprometer a segurança.
- Apertar a válvula hemostática rotativa para fixar o sistema de entrega ao cateter-guia e remover o cateter-guia e o sistema de entrega como uma única unidade.

O não seguimento destes passos e/ou a aplicação de força excessiva no sistema de entrega poderá potencialmente resultar em perda ou danos no stent e/ou componentes do sistema de entrega e/ou estrutura vascular. Se for necessário manter a posição do fio-guia para o subsequente acesso à artéria/lesões, deixar o fio-guia posicionado e retirar todos os outros componentes do sistema. Os métodos de extração do stent (uso de fios-guia adicionais, ganchos e/ou fórceps) podem provocar danos adicionais à estrutura vascular arterial e/ou ao ponto de acesso vascular. As complicações poderão incluir, mas não se limitam a, hemorragia, hematoma ou pseudoaneurisma.

5.13.4 Pós-Procedimento

- Deve-se ter muito cuidado ao atravessar um stent recentemente colocado com um cateter de ultrassom intravascular (IVUS), um fio-guia coronário, um cateter de balão ou um sistema de entrega, para evitar alterar a colocação, aposição, geometria e/ou revestimento do stent.
- Deve ser administrada uma terapêutica antiplaquetária após o procedimento. Consultar a **Seção 5.2 (Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento)**. Os pacientes em risco que requeiram uma interrupção precoce da terapêutica antiplaquetária devem ser rigorosamente monitorizados quanto a eventos cardíacos. Conforme o critério do médico que trata o paciente, a terapêutica antiplaquetária deve ser retomada o mais rapidamente possível.
- Após o procedimento, os pacientes podem ser submetidos a uma RMN em segurança, desde que se cumpram certas condições. Consultar a **Seção 5.11 (Ressonância Magnética (RMN))** se for necessário realizar uma RMN pós-procedimento.

6 INFORMAÇÃO SOBRE O FÁRMACO

6.1 Mecanismo de Ação

O sirolimus é um medicamento antiproliferativo que se liga à proteína de ligação FK506 12, a FKBP12. O complexo dimérico rapamicina-FKBP12 inibe o alvo mecanístico da rapamicina (mTOR). A mTOR é uma das principais proteínas reguladoras que dirigem, em parte, o metabolismo celular e o crescimento celular regulando positivamente o p27, um inibidor de quinase dependente de ciclina. A regulação positiva do p27 leva à inibição da progressão do ciclo celular na junção das fases G1 e S. Assim, na maioria das células, as concentrações terapêuticas de sirolimus interrompem a divisão celular na tardia fase G1. Como isto ocorre antes do início da mitose, a interrupção da fase G1 causa uma inibição citostática, e não citotóxica, do crescimento celular. As propriedades antiproliferativas do sirolimus tornam-no um agente útil na redução do risco de reestenose. Nesta função, interfere na proliferação de fibroblastos e células musculares lisas, bem como na proliferação de células inflamatórias. Estes três tipos de células são os principais responsáveis pela hiperplasia neointimal resultante de lesões vasculares secundárias à implantação de um stent.

6.2 Farmacocinética

A farmacocinética (PK, sigla em inglês) do sirolimus quando eluído do stent HT Supreme™ após a implantação, foi avaliada em animais. Os resultados da PK do sirolimus em sangue total, determinados em modelos animais da espécie suína, são apresentados na **Tabela 6. 1**. A sigla "BLQ" utilizada na tabela significa "Inferior ao Limite de Quantificação".

Tabela 6. 1 Resultados da Farmacocinética em Sangue Total relativos ao HT Supreme™ (ng/ml)

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

1 Dia	3 Dias	7 Dias	14 Dias	28 Dias	60 Dias	90 Dias	120 Dias	150 Dias
0,156 ± 0,087	0,038 ± 0,059	< 0,1	0,036 ± 0,056	0,094 ± 0,076	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Nota: Os níveis de fármaco no sangue foram determinados a partir de um "n" de 6; BLQ < 0,1 ng/ml

Os níveis de fármaco encontrados no sangue total após a implantação do stent demonstraram um rápido aumento aos 5 minutos, com a concentração a manter-se no mesmo nível durante pelo menos 180 minutos (1,35-1,39 ng/ml). A este resultado seguiu-se uma redução para 0,156 ng/ml ao dia 1 e para abaixo do nível de detecção (0,1 ng/ml) aos 60 dias. No geral, houve uma diminuição de 90% na concentração sanguínea de sirolimus ao dia 1 em comparação com as primeiras três horas após a implantação do stent. Durante este estudo farmacocinético, a concentração máxima observada de sirolimus no sangue nunca atingiu o valor terapêutico mínimo de 3,0 ng/ml, necessário para uma administração sistêmica eficaz, com vista a evitar a rejeição de órgãos nos pacientes. O desaparecimento do sirolimus da circulação após a implantação do stent deve limitar ainda mais a exposição sistêmica e os efeitos adversos associados à administração sistêmica de níveis terapêuticos a longo prazo. Apesar da limitada exposição sistêmica ao sirolimus, a consistente administração local de sirolimus na artéria, através do stent, foi demonstrada em estudos pré-clínicos.

6.3 Interações com Medicamentos ou outras Substâncias

Não foram realizados estudos formais sobre as interações medicamentosas com o stent HT Supreme™ devido à limitada exposição sistêmica ao sirolimus após a implantação do stent. Consultar a **Seção 5.8 (Interações Medicamentosas)** e a **Seção 6.2 (Farmacocinética)**. No entanto, devem ser levadas em consideração as potenciais interações medicamentosas locais e sistêmicas na parede do vaso após decisão de colocar o stent HT Supreme™ num paciente que esteja tomando um medicamento cuja interação com sirolimus seja conhecida. A quantidade de fármaco que circula na corrente sanguínea após a implantação de um stent HT Supreme™ é significativamente inferior à obtida com doses orais. O sirolimus é extensamente metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) na parede intestinal e no fígado, e sofre efluxo a partir dos enterócitos do intestino delgado pela ação da glicoproteína-P (gp-P). Portanto, a absorção e a subsequente eliminação do sirolimus absorvido sistemicamente podem ser afetadas por fármacos que interferem com essas proteínas. Os inibidores do CYP3A4 e da gp-P podem aumentar os níveis de sirolimus, enquanto os indutores do CYP3A4 e da gp-P podem diminuir os níveis de sirolimus. A interação farmacocinética entre sirolimus administrado por via oral e medicamentos administrados concomitantemente é abordada abaixo. Não foram realizados estudos sobre as interações medicamentosas com outros fármacos para além dos que são descritos abaixo.

6.4 Cetoconazol

A administração de doses múltiplas de cetoconazol afetou significativamente a taxa de absorção, a extensão da absorção e a exposição ao sirolimus após a administração de sirolimus por via oral, como demonstrado pelo aumento da $C_{máx}$, $t_{máx}$ e AUC [área sob a curva] em 4,3 vezes, 38% e 10,9 vezes, respetivamente. No entanto, a semivida terminal do sirolimus não se alterou. A administração de sirolimus em dose única não afetou as concentrações plasmáticas de cetoconazol em 12 horas no estado de equilíbrio. Recomenda-se que a solução oral de sirolimus e os comprimidos orais não sejam administrados com cetoconazol.

6.4.1 Rifampicina

O pré-tratamento de 14 voluntários saudáveis com doses múltiplas de rifampicina, 600 mg por dia, durante 14 dias, seguidos por uma dose única de 20 mg de sirolimus, aumentou consideravelmente a depuração da dose oral de sirolimus em 5,5 vezes (intervalo = 2,8 a 10), o que representa diminuições médias na AUC e $C_{máx}$ de

cerca de 82% e 71%, respetivamente. Nos pacientes em que a rifampicina é indicada, devem ser considerados agentes terapêuticos alternativos com menor potencial de indução enzimática.

6.4.2 Diltiazem

A administração oral simultânea de 10 mg de solução oral de sirolimus e 120 mg de diltiazem a 18 voluntários saudáveis afetou significativamente a biodisponibilidade do sirolimus. A $C_{máx}$, $t_{máx}$ e AUC do sirolimus aumentaram 1,4 vezes, 1,3 vezes e 1,6 vezes, respetivamente. O sirolimus não afetou a farmacocinética do diltiazem nem dos seus metabolitos desacetildiltiazem e desmetildiltiazem.

6.4.3 Ciclosporina

Foram investigadas as interações farmacocinéticas de dose única entre ciclosporina e sirolimus para duas formulações orais de sirolimus em estudos que envolveram 24 voluntários saudáveis. Em comparação com os resultados obtidos quando o sirolimus oral foi administrado isoladamente, a administração oral de 10 mg de sirolimus 4 horas após uma dose única de 300 mg de ciclosporina em cápsulas de gelatina mole aumentou a AUC média do sirolimus em 33% para 80% e aumentou a $C_{máx}$ média do sirolimus em 33% para 58%, dependendo da formulação do sirolimus. A semivida do sirolimus não foi significativamente afetada. A AUC média e a $C_{máx}$ média da ciclosporina não foram significativamente afetadas.

6.4.4 Fármacos que podem ser coadministrados sem ajuste da dose

Não foram observadas interações farmacocinéticas do tipo fármaco-fármaco que demonstrassem ser clinicamente significativas nos estudos da administração dos fármacos listados abaixo em conjunção com o sirolimus por via oral. O sirolimus e estes fármacos podem ser coadministrados sem ajuste de dose.

- Aciclovir
- Digoxina
- Glibenclamida
- Nifedipina
- Norgestrel/etinilestradiol
- Prednisolona
- Sulfametoxazol/trimetoprim

6.4.5 Outras Interações Medicamentosas

Os fármacos que podem aumentar as concentrações sanguíneas do sirolimus incluem:

- Bloqueadores dos canais de cálcio: nicardipina, verapamil.
- Agentes antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol.
- Antibióticos macrolídeos: claritromicina, eritromicina, troleandomicina.
- Agentes procinéticos gastrointestinais: cisaprida, metoclopramida.
- Outros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir, indinavir).

Fármacos que podem diminuir os níveis de sirolimus incluem:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifabutina, rifapentina.

Deve-se ter cuidado quando fármacos ou outras substâncias metabolizadas pelo CYP3A4 forem administrados concomitantemente com a implantação do stent HT Supreme™.

6.4.6 Suco de toranja

O suco de toranja reduz o metabolismo do sirolimus mediado pelo CYP3A4.

6.4.7 Preparações à Base de Plantas

O hipericão (*Hypericum perforatum*) induz o CYP3A4 e a glicoproteína-P. Visto que o sirolimus é um substrato do citocromo CYP3A4 e da glicoproteína-P, é possível que a utilização de hipericão em pacientes implantados com o stent HT Supreme™ provoque uma redução nos níveis de sirolimus.

6.4.8 Vacinação

Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação. Por isso, durante algum tempo após a implantação do stent HT Supreme™, a vacinação pode ser menos eficaz. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada. As vacinas vivas incluem, mas não se limitam às do sarampo, papeira, rubéola, poliomielite oral, BCG, febre amarela, varicela e febre tifoide (TY21a).

6.4.9 Interações Fármaco-Exames Laboratoriais

Não existem estudos sobre possíveis interações do sirolimus com agentes normalmente utilizados em testes clínicos laboratoriais.

6.5 Carcinogenicidade, Genotoxicidade e Toxicidade Reprodutiva

Todos os componentes do stent HT Supreme™ foram usados anteriormente em outros stents coronários com eluição de fármaco. A liga de cobalto-crómio usada como plataforma do stent é normalmente usada na maioria dos stents das artérias coronárias. O stent HT Supreme™ contém uma quantidade de sirolimus semelhante à do stent com eluição de sirolimus Cypher®, previamente comercializado. O polímero poli(metacrilato de n-butila) (PBMA) da camada base é o mesmo usado no Cypher®, bem como nos stents com eluição de fármaco Xience®, Promus™ e EndeavorResolute®.

O polímero biodegradável poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) da camada superior também é usado no stent Synergy®.

Assim sendo, os testes realizados a estes stents no passado, são também aplicáveis ao stent HT Supreme™.

O stent HT Supreme™ foi avaliado relativamente à genotoxicidade em três sistemas de ensaio diferentes: O ensaio de mutação reversa bacteriana (Teste Ames), o ensaio *in vitro* com linfoma de camundongos e o ensaio *in vitro* do micronúcleo do camundongo. Os resultados destes ensaios demonstram que o stent HT Supreme™ não é de natureza mutagênica nem clastogênica.

O potencial de toxicidade cancerígena e reprodutiva do componente com sirolimus do stent HT Supreme™ foi avaliado em relação à sua utilização como imunossupressor que requer doses muito mais elevadas. Estes dados estão disponíveis, fazendo parte do teste de produto do Rapamune®. Foram realizados estudos de carcinogenicidade em camundongo fêmea e em ratos macho e fêmea. No estudo de 86 semanas com camundongos fêmea nas doses de 0; 12,5; 25 e 50/6 mg/kg/dia (dose reduzida de 50 para 6 mg/kg/dia na semana 31 devido a infeção secundária à imunossupressão), houve um aumento estatisticamente significativo de linfoma maligno em todas as dosagens (cerca de 86 a 357 vezes a dose humana máxima recomendada [MRHD]) em comparação com os controlos. No estudo de 104 semanas em ratos com doses de 0; 0,05; 0,1; e 0,2 mg/kg/dia, houve um aumento da incidência de adenoma testicular nos grupos de 0,1 e 0,2 mg/kg/dia (cerca de 1,4 a 2,9 vezes a MRHD).

Não houve efeito sobre a fertilidade em ratos fêmea após a administração de sirolimus em doses de até 0,5 mg/kg (cerca de 7 vezes o MRHD). Em ratos macho, não houve uma diferença significativa na taxa de fertilidade em comparação com os controlos na dose de 2 mg/kg (cerca de 28 vezes o MRHD). Foram observadas reduções

nos pesos dos testículos e/ou das lesões histológicas (por exemplo, atrofia tubular e células gigantes tubulares) em ratos com doses de 0,65 mg/kg (cerca de 9 vezes o MRHD) e acima, e também num estudo com macacos a 0,1 mg/kg (cerca de 1,4 vezes o MRHD) e acima. As contagens de espermatozoides diminuíram em ratos machos após a administração de sirolimus durante 13 semanas na dose de 6 mg/kg (cerca de 85 vezes o MRHD), mas apresentaram melhoras passados 3 meses após a interrupção do tratamento.

Com base nestes dados e no fato de doses muito mais elevadas de sirolimus terem sido administradas sistemicamente com segurança como imunossupressor, não é espectável que a carga total de fármaco do stent HT Supreme™ provoque efeitos adversos a longo prazo, incluindo carcinogenicidade. Nem o revestimento base nem o polímero do revestimento superior revelaram qualquer indicação de genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicidade reprodutiva com base na literatura publicada. Os seus históricos prévios de utilização clínica segura como revestimentos para outros stents com eluição de fármacos sugere que estes não contribuiriam para efeitos genotóxicos a longo prazo. O polímero PBMA é um revestimento permanente e o polímero PLGA sofre degradação para ácido láctico e ácido glicólico, dois compostos presentes na natureza que são facilmente metabolizados em dióxido de carbono e água através de processos metabólicos normais.

6.6 Gravidez

Gravidez “Categoria C”: Não existem estudos em mulheres grávidas, com respeito ao sirolimus ou aos stents HT Supreme™, que sejam adequados e bem controlados. Em estudos com coelhos, não houve nenhum efeito sobre o seu desenvolvimento na dose tóxica materna de 0,05 mg/kg/dia (cerca de 3 vezes a dose fornecida por um stent revestido por 285 µg de sirolimus, ajustada consoante a área da superfície corporal). Uma contraceção eficaz deve ser iniciada antes da implantação do stent HT Supreme™ e continuada durante um ano após a implantação. O stent HT Supreme™ deve ser usado durante a gravidez apenas se o potencial benefício superar os potenciais riscos.

6.7 Amamentação

Não se sabe se o sirolimus é excretado no leite humano. Além disso, os perfis farmacocinéticos e de segurança do sirolimus não foram determinados em lactentes. Portanto, as mães devem ser avisadas sobre reações adversas, potencialmente graves, ao sirolimus em lactentes. Antes da implantação do stent HT Supreme™ é necessário decidir entre a descontinuação da amamentação ou a realização de um procedimento alternativo de intervenção coronária percutânea.

7 VISÃO GERAL DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Existem, atualmente, um estudo já concluído e três estudos prospetivos, aleatórios a decorrer, utilizando o stent HT Supreme™ de 2ª geração. O estudo PIONEER I, a decorrer na Europa, está totalmente preenchido (170 sujeitos) e os dados de 3 anos de seguimento encontravam-se disponíveis. Os estudos PIONEER II, PIONEER II-OCT e PIONEER III estão a ser conduzidos por todo o mundo.

7.1 O Estudo PIONEER I

O estudo PIONEER I é um ensaio clínico prospetivo, multicêntrico, randomizado, realizado pela primeira vez no Homem, com base na Europa, cujo objetivo é comparar a segurança e a eficácia do sistema de stent com eluição de sirolimus de polímero biodegradável HT Supreme™ com o stent de polímero durável com zotarolimus Resolute Integrity® em pacientes com lesões *de novo* nas artérias coronárias. O ensaio clínico PIONEER I, aleatório 1:1, simples-cego, está a ser conduzido em 14 centros de cardiologia de intervenção distribuídos pela Holanda, Bélgica, Espanha e Portugal. O seguimento clínico ocorreu aos 1, 9, 24 e 36 meses após a implantação do stent. A avaliação da angiografia coronária quantitativa (ACQ, sigla em inglês) de cada

sujeito foi realizada no início do estudo (pré e pós-procedimento) e na visita de seguimento dos 9 meses. Foram recrutados pacientes ("n" = 170) com angina estável ou instável ou isquemia silenciosa documentadas e com um máximo de duas lesões novas em artérias coronárias nativas localizadas em dois vasos epicárdicos diferentes. O parâmetro de avaliação primário do estudo é a Perda Tardia do Lúmen (LLL, sigla em inglês) intra-stent 9 meses após a implantação do stent, conforme avaliado pela ACQ *off-line*.

O estudo está agora dado como terminado com respeito aos parâmetros de avaliação primários e aos 3 anos de seguimento.

7.2 O Estudo PIONEER II

O estudo PIONEER II é um estudo clínico prospetivo, multicêntrico que está a ser conduzido na China para avaliar a eficácia e a segurança do stent de polímero biodegradável com eluição de sirolimus HT Supreme™ em pacientes com lesões coronárias *de novo*. O estudo é composto por 2 braços: O primeiro passo é um ensaio clínico controlado e randomizado (RCT, sigla em inglês), que compara o stent HT Supreme™ DES com o BuMA de primeira geração como artigo de controle.

O parâmetro de avaliação primária é a perda tardia do lúmen aos 9 meses, causada pela ACQ. O segundo braço foi desenhado para gerar Critérios de Desempenho Objetivos (OPC, sigla em inglês) em que o parâmetro de avaliação primário é a falha da lesão alvo ao atingir 1 ano. Todos os sujeitos recrutados terão seguimento clínico durante 5 anos. Atualmente, o estudo PIONEER II concluiu a inclusão de pacientes nos braços RCT e OPC, o acompanhamento angiográfico QCA de 9 meses e o acompanhamento de 1 ano. O estudo PIONEER II está em andamento.

7.3 O Estudo PIONEER II OCT

O PIONEER II OCT é um estudo prospetivo, multicêntrico e randomizado, que compara o stent HT Supreme™ com o stent Xience com base na quantificação da formação de neoíntima aos 1 mês e 2 meses com recurso à Tomografia de Coerência Ótica (OCT, sigla em inglês) após a implantação de um stent em pacientes com DAC e elevado risco de sangramento.

O estudo teve como objetivo fornecer dados em forma de imagens recolhidas através de OCT do stent HT Supreme™ e compará-las com as imagens da família de stents com revestimento de polímero durável Xience, evidenciando a capacidade de cicatrização precoce do stent HT Supreme™ com base na técnica OCT. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de cobertura das hastes aos 1 mês e 2 meses.

Um total de 82 pacientes foram recrutados para o estudo PIONEER II OCT em 8 centros na China. Um total de 75 pacientes estiveram disponíveis para seguimento por OCT: Foram selecionados aleatoriamente 16 pacientes (com 18 lesões) para tratamento com o stent HT Supreme™ e 15 pacientes (com 17 lesões) foram selecionados aleatoriamente para tratamento com o stent Xience na coorte-1 com uma análise OCT de 1 mês; 21 pacientes (com 21 lesões) foram selecionados aleatoriamente para tratamento com o stent HT Supreme™ e 23 pacientes (com 28 lesões) foram selecionados aleatoriamente para tratamento com o stent Xience na coorte-2 com uma análise OCT de 2 meses.

Os resultados de seguimento por OCT num mês (Coorte-1) demonstram que a percentagem de cobertura das hastes foi significativamente maior no grupo HT Supreme™ do que no grupo Xience (83,8% vs. 73,0%, P de Superioridade = 0,037), enquanto a área neoíntima média foi maior no grupo HT Supreme™ em comparação com o grupo Xience (0,63 mm² vs. 0,36 mm², P = 0,008)

Os resultados de seguimento por OCT em dois meses (Coorte-2) demonstram que a percentagem de cobertura das hastes foi maior com o stent HT Supreme™ do que no grupo Xience (80,3% vs. 73,3%, P de não inferioridade = 0,006), enquanto a área neoíntima média foi maior no grupo HT Supreme™ em comparação com o grupo Xience (0,63 mm² vs. 0,49 mm², P = 0,16). O estudo está completo e finalizado

7.4 O Estudo PIONEER III

O PIONEER III é um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico que está a ser conduzido nos Estados Unidos, Canadá, Japão e na Europa. O objetivo do estudo PIONEER III é avaliar a eficácia e a segurança do stent HT Supreme™ em pacientes com lesões coronárias *de novo* em comparação com os stents das famílias Xience/Promus. A análise primária será um teste de não inferioridade para comparar o stent com eluição de fármaco HT Supreme™ com o stent com eluição de fármaco revestido por polímero durável (DP EES) Everolimus para o parâmetro de avaliação primário de segurança e eficácia da falha da lesão alvo aos 12 meses. Um total de 1632 pacientes (seleção aleatória 2:1 do HT Supreme™ vs. grupo de controlo) serão recrutados em 100 centros, no máximo, espalhados por todo o mundo.

Atualmente, o estudo PIONEER III concluiu a inclusão dos pacientes e o acompanhamento de 1 ano. O PIONEER III está em andamento.

8 POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS/COMPLICAÇÕES

Os possíveis efeitos adversos ou complicações (listados aleatoriamente) que podem estar associados à utilização de stents coronários, ultrassom intravascular (IVUS, sigla em inglês) ou intervenção coronária percutânea (ICP) incluem, mas não se limitam a:

- Reação alérgica (ao meio de contraste, terapêutica antiplaquetária, materiais usados no fabrico do stent, fármaco ou polímero de revestimento);
- Arritmia;
- Aneurisma;
- Espasmo da artéria coronária;
- Morte;
- Dissecção;
- Falha na entrega do stent;
- Hemorragia que requer transfusão;
- Hipotensão/Hipertensão;
- Aposição incompleta do stent;
- Infecção e dor no ponto de acesso vascular;
- Embolização do stent.

A ocorrência das complicações listadas acima pode levar à necessidade de repetir o cateterismo e/ou intervenção coronária percutânea, mas também a infarto do miocárdio, cirurgia de bypass de emergência ou morte. Os seguintes efeitos secundários/complicações adicionais (aleatoriamente) podem estar associados à utilização de sirolimus, mas não se limitam a:

- Provas de função hepática anormais;
- Anemia;
- Diarréia;
- Hipercolesterolemia;
- Hipersensibilidade, reações do tipo anafilático/anafilactóide;
- Hipertrigliceridemia;
- Infecções;
- Leucopenia;
- Insuficiência renal;
- Pseudoaneurisma;
- Trombocitopenia.

Os efeitos secundários/complicações do stent de polímero HT Supreme™ não são diferentes dos de outros revestimentos de stents e podem incluir, mas não se limitam aos seguintes (por ordem aleatória):

- Reação alérgica
- Inflamação focal no local de implantação do stent
- Reestenose da artéria com stent

Podem existir outros efeitos adversos ou complicações que, neste momento, não são previsíveis.

9 INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Consultar também a **Seção 5 (Precauções)**. Os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente considerados para cada paciente antes da utilização do sistema de stent HT Supreme™. Entre os fatores de seleção dos pacientes a serem avaliados, incluem-se os riscos da terapêutica anticoagulante prolongada. A implantação de stents deve ser evitada em pacientes com risco elevado de sangramento (por exemplo, pacientes que tenham

sofrido de gastrite ou úlcera péptica recente). Devem ser usados fármacos antiplaquetários em combinação com o stent HT Supreme™. Os médicos devem seguir as diretrizes ACC/AHA/SCAI em vigor, conforme descrito na **Seção 5.2 (Regime Antiplaquetário Pré e Pós-Procedimento)**. As necessidades específicas de cada paciente devem ser consideradas para determinar o regime anti-plaquetário/anti-coagulante específico a ser aplicado em pacientes na prática geral.

Cada stent HT Supreme™ deve ser dimensionado adequadamente de modo a ajustar-se à anatomia coronária específica do paciente. O dimensionamento correto do dispositivo (diâmetro e comprimento) é da responsabilidade do médico.

Os riscos e benefícios descritos anteriormente devem ser cuidadosamente considerados para cada paciente antes da utilização do sistema de stent HT Supreme™. As comorbidades que aumentam o risco dos resultados iniciais da ICP serem fracos ou que aumentam a necessidade de encaminhamento para cirurgia de bypass de emergência, devem ser revistas.

10 ACONSELHAR E INFORMAR O PACIENTE

No aconselhamento deste produto aos pacientes, os médicos devem:

- Abordar os riscos associados à colocação do stent.
- Abordar os riscos associados ao stent com eluição de sirolimus.
- Abordar os riscos da interrupção precoce da terapêutica antiplaquetária.
- Abordar os riscos de trombose tardia do stent aliados aos stents com eluição de fármacos em subgrupos de pacientes de maior risco.
- Abordar as questões de risco/benefício para paciente em específico.
- Abordar as alterações a implementar ao estilo de vida atual, imediatamente após o procedimento e a longo prazo.

Este produto tem os seguintes materiais à disposição do paciente:

- Um Guia de Informação ao Paciente, que inclui informações sobre a doença arterial coronária, o procedimento de implantação e o sistema de stent HT Supreme™ (disponibilizado ao médico)
- Um Cartão de Implante de Stent que inclui informações para o paciente, bem como informações sobre a implantação do stent (incluído na embalagem)

11 APRESENTAÇÃO

- **Estéril:** Este dispositivo foi esterilizado por irradiação E-Beam. Não pirogênico. Destina-se apenas a uso

único. Não reesterilizar. Não utilize se a embalagem estiver aberta ou danificada.

- **Conteúdo:** Um (1) sistema de stent HT Supreme™ e um (1) Cartão de Implante de Stent.
- **Armazenamento:** Guardar na embalagem original num local seco, escuro e fresco. Guardar a 10 – 30 °C.
- **Eliminação:** Após a utilização, este produto, bem como a sua embalagem, devem ser descartados de acordo com as políticas e procedimentos padrão exigidos pelo hospital, administração e/ou governo local.

12 INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

Preparar o cateter-guia e o fio-guia de acordo com as instruções do fabricante. O sistema de stent HT Supreme™ é compatível com fios-guia de 0,36 mm (0,014"). Consultar o rótulo do produto ou a **Seção 12.2 (Materiais Necessários)** para obter informação sobre a compatibilidade específica com o cateter-guia.

12.1 Inspeção Pré-Utilização

- Inspeccionar cuidadosamente a embalagem estéril antes de a abrir e verificar se existem danos à barreira estéril. **Não utilizar** se a integridade da embalagem estéril estiver comprometida.
- Rasgar a bolsa laminada e retirar a bolsa interior. **Nota:** A superfície exterior da bolsa **NÃO é estéril**. Apenas o conteúdo da bolsa laminada deve ser considerado estéril.
- Antes de utilizar o sistema de stent HT Supreme™, retirar cuidadosamente o sistema da embalagem e inspecioná-lo quanto a dobras, nós e outros danos. Verificar se o stent não avança para além do marcador radiopaco do balão. Não utilizar se forem observados quaisquer defeitos. Contudo, não manipular, tocar ou manusear o stent com os dedos, uma vez que tal poderá provocar danos no revestimento, contaminação ou deslocamento do stent do balão de entrega.

Nota: Se, em qualquer momento durante a utilização do sistema de stent HT Supreme™, a haste proximal de aço inoxidável ficar dobrada ou com nós, a utilização do cateter deve ser descontinuada.

12.2 Material Necessário

- Cateter-guia com diâmetro interno mínimo de 1,42 mm (5 Fr/0,056")
- Cateter-guia com diâmetro interno mínimo de 1,78 mm (6 Fr/0,070")
- Seringa de 10 - 20 cc
- Soro fisiológico normal heparinizado
- Fio-guia com diâmetro externo máximo de 0,36 mm (0,014")
- Válvula hemostática rotativa com o diâmetro interno mínimo apropriado (2,44 mm [0,096"])
- Meio de contraste diluído a 1:1 com soro fisiológico normal heparinizado (HepNS)
- Dispositivo de insuflação
- Dispositivo de torção
- Torneira de três vias
- Cateter de dilatação pré-colocação
- Introdutor de fio-guia
- Bainha arterial apropriada
- Fármacos antiplaquetários e anticoagulantes apropriados

12.3 Preparação

12.3.1 Remoção da Embalagem

Nota: A superfície externa da bolsa laminada **NÃO é estéril**. Apenas o conteúdo da bolsa laminada deve ser considerado estéril.

1. Retirar cuidadosamente o sistema de entrega do respectivo tubo protetor para preparar o sistema de

entrega. Não dobrar ou torcer o hipotubo durante a remoção.

2. Remover o mandril do produto e a bainha protetora do stent, segurando no cateter proximalmente ao stent (no local de união do balão proximal) e, com a outra mão, segurar no protetor do stent e remover com cuidado distalmente. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do mandril do produto e da bainha do stent, não utilizar este produto e substituir por outro. Siga o procedimento de devolução do produto para o dispositivo não utilizado.

12.3.2 Irrigação do Lúmen do Fio-Guia

Irrigar o lúmen do fio-guia até que o fluido saia pela ranhura do fio-guia.

Nota: Evitar a manipulação do stent durante a irrigação do lúmen do fio-guia, uma vez que tal poderá alterar a colocação do stent no balão.

12.3.3 Preparação do Sistema de Entrega

1. Preparar um dispositivo de insuflação/seringa com um meio de contraste diluído.
2. Ligar um dispositivo de insuflação/seringa à torneira; ligá-la à porta de insuflação do produto. Não dobrar o hipotubo do produto ao ligar o dispositivo de insuflação/seringa.
3. Com a ponta para baixo, orientar o sistema de entrega verticalmente.
4. Abrir a torneira para o sistema de entrega, aplicar uma pressão negativa durante 30 segundos e soltar para uma posição neutra para encher com o meio de contraste.
5. Fechar a torneira para o sistema de entrega e purgar todo o ar do dispositivo de insuflação/seringa.
6. Repetir os passos 3 a 5 até que todo o ar ser expelido. Caso as bolhas persistam, não utilizar o produto.
7. Se foi utilizada uma seringa, conectar um dispositivo de insuflação preparado à torneira.
8. Abrir a torneira para o sistema de entrega.
9. Manter na posição neutra.

Nota: Ao introduzir o sistema de entrega no vaso, não induzir pressão negativa no sistema de entrega. Tal poderá provocar a deslocação do stent do balão.

Nota: Se houver ar na haste, repetir os passos 3 a 5 da **Seção 12.3.3 (Preparação do Sistema de Entrega)** para impedir uma expansão irregular do stent.

12.3.4 Procedimento de Entrega

1. Preparar o ponto de acesso vascular, de acordo com a prática padrão.
2. Pré-dilatar a lesão com um cateter de ACTP de comprimento e diâmetro adequados para o vaso/lesão a ser tratada. Limitar o comprimento da pré-dilatação pelo balão de ACTP de modo a evitar criar uma região de lesão no vaso que se localize fora dos limites do stent HT Supreme™.

Nota: O diâmetro do stent indicado refere-se ao diâmetro interno do stent expandido.

3. Manter uma pressão neutra no dispositivo de insuflação ligado ao sistema de entrega. Abrir a válvula hemostática rotativa o mais possível.
4. Retrocarregar o sistema de entrega sobre a parte proximal do fio-guia, mantendo-o posicionado através da lesão alvo.
5. Avançar cuidadosamente o sistema de entrega para dentro do cateter-guia e sobre o fio-guia até à lesão alvo. Quando for utilizado um sistema de troca rápida (RX), certificar-se de que o hipotubo é mantido direito. Assegurar a estabilidade do cateter-guia antes de avançar o sistema de stent para dentro da artéria coronária.

Nota: Se for sentida uma resistência invulgar antes de o stent sair do cateter-guia, não forçar a passagem. A resistência poderá indicar um problema e o uso de força excessiva poderá resultar em danos ou deslocação do

stent. Manter o fio-guia colocado através da lesão e remover o sistema de entrega e o cateter-guia como uma única unidade.

6. Avançar o sistema de entrega sobre o fio-guia até à lesão alvo sob visualização fluoroscópica direta. Utilizar os marcadores de balão radiopacos para posicionar o stent através da lesão. Executar angiografia para confirmar a posição do stent. Se a posição do stent não for ideal, o stent deve ser cuidadosamente reposicionado ou removido (consultar a **Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent)**). Os marcadores de balão indicam os bordos do stent e os ombros do balão. A expansão do stent não deve ser realizada se o stent não estiver corretamente posicionado na lesão alvo.

Nota: Se for sentida alguma resistência a qualquer momento durante o acesso à lesão ou durante a remoção do sistema de entrega após a implantação de stent, todo o sistema deve ser removido como uma única unidade. Consultar a **Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent)** para obter instruções específicas sobre a remoção do sistema de entrega.

7. Apertar a válvula hemostática rotativa. O stent está agora pronto para ser colocado.

12.4 Procedimento de Colocação

ATENÇÃO: Consultar a **Tabela 13.1 Pressão de Insuflação Compatível do stent HT Supreme™ vs.**

Diâmetro Interno do Stent.

1. Antes da colocação, confirmar novamente a posição correta do stent em relação à lesão alvo, utilizando os marcadores de balão radiopacos.
2. Colocar o stent pressurizando lentamente o sistema de entrega em incrementos de 2 atm, a cada 5 segundos, até que o stent fique completamente expandido. Regra geral, a prática aceite tem como alvo uma pressão de colocação inicial que alcançaria uma razão de diâmetro interno do stent de cerca de 1,1 vezes o diâmetro do vaso de referência. (Consultar a **Tabela 13.1**). Manter a pressão durante 30 segundos. Se necessário, o sistema de entrega pode ser repressurizado ou pressurizado adicionalmente para assegurar a aposição completa do stent à parede da artéria. **Não exceder** a pressão nominal de ruptura (RBP) indicada de 18 atm para diâmetros de 2,25 mm a 3,50 mm e de 16 atm para um diâmetro de 4,0 mm a 5,00mm.
3. Cobrir totalmente toda a lesão e a área tratada com balão (incluindo dissecções) com o stent HT Supreme™, permitindo uma cobertura adequada do stent em tecido saudável proximal e distal em relação à lesão.
4. Esvaziar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirmar o esvaziamento total do balão antes de tentar deslocar o sistema de entrega. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do sistema de entrega do stent, prestar especial atenção à posição do cateter-guia.
5. Confirmar a posição e colocação do stent utilizando técnicas angiográficas padrão. Para obter os melhores resultados, todo o segmento arterial estenótico deve ser coberto pelo stent. Durante a expansão do stent deve ser utilizada visualização fluoroscópica para calcular corretamente o diâmetro ótimo do stent expandido, relativamente ao(s) diâmetro(s) das artérias coronárias proximais e distais. A expansão ideal requer que o stent esteja em contacto total com a parede da artéria. O contacto entre a parede e o stent deve ser verificado por meio de ultrassom intravascular (IVUS) ou angiografia de rotina.
6. Se for necessário utilizar mais do que um stent HT Supreme™ para cobrir a lesão e a área tratada com balão, para evitar uma potencial reestenose da folga sugere-se que os stents sejam corretamente sobrepostos. Para assegurar que não existem folgas entre os stents, as tiras marcadoras do balão do segundo stent HT Supreme™ devem ser posicionadas dentro do stent colocado antes da expansão.
7. Reconfirmar a posição do stent e os resultados angiográficos. Repetir as insuflações até obter a colocação ótima do stent.

12.5 Procedimento de Remoção

1. Esvaziar o balão, aplicando uma pressão negativa no dispositivo de insuflação durante 30 segundos. Confirmar o esvaziamento total do balão antes de tentar deslocar o sistema de entrega. Se for sentida uma resistência invulgar durante a remoção do sistema de entrega do stent, prestar especial atenção à posição do cateter-guia.
2. Abrir totalmente a válvula hemostática rotativa.
3. Manter a posição do fio-guia e a pressão negativa no dispositivo de inflação, e, enquanto isso, remover o sistema de entrega.

Nota: Se alguma resistência for sentida a qualquer momento durante o acesso à lesão ou durante a remoção do sistema de entrega após a implantação do stent, todo o sistema deve ser removido como uma única unidade. Consultar a **Seção 5.13.3 (Remoção do Sistema de Stent)** para obter instruções específicas sobre a remoção do sistema de entrega.

4. Apertar a válvula hemostática rotativa.
5. Repetir a angiografia para avaliar a área com stent. Se for necessária uma pós-dilatação, assegurar que o diâmetro final do stent corresponde ao diâmetro do vaso de referência. Assegurar que o stent não está sub-dilatado.

12.6 Dilatação de Segmentos do Stent após a Colocação

Devem ser envidados todos os esforços para garantir que o stent não está sub-dilatado. Se o tamanho do stent colocado ainda for inadequado relativamente ao diâmetro do vaso, ou se não se tiver obtido o contacto total com a parede do vaso, pode ser utilizado um balão de maior dimensão para a expansão adicional do stent. O stent pode ser expandido adicionalmente utilizando um cateter de balão de baixo perfil, alta pressão e não deformável. Se isto for necessário, o segmento com stent deve ser cuidadosamente re-cruzado com um fio-guia prolapsado para evitar deslocar o stent. O balão deve ser centrado dentro do stent e não se deve projetar para fora da região com stent.

ATENÇÃO: Não dilatar o stent para além dos seguintes limites de diâmetro interno máximo do stent:

Diâmetro nominal do stent (mm)	Diâmetro Interno Máximo do Stent (mm)
2,25 a 3,00	3,50 mm
3,25 a 4,00	4,62 mm
4,50 a 5,00	5,53 mm

13 INFORMAÇÃO SOBRE COMPLACÊNCIA IN VITRO

Tabela 13.1: Pressão de Insuflação Compatível para o stent HT Supreme™ vs. Diâmetro Interno do Stent

Pressão de Insuflação		Diâmetro Interno do Stent (mm)								
atm	kPa	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	4.00	4.50	5.00
8	811	2.14	2.38	2.56	2.81	3.07	3.29	3.59	4.25	4.74
9	912	2.20	2.45	2.65	2.90	3.16	3.40	3.71	4.39	4.88
10*	1013*	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.80	4.50	5.00
11	1115	2.27	2.57	2.78	3.03	3.29	3.56	3.90	4.56	5.06
12*	1216*	2.29	2.62	2.83	3.09	3.32	3.63	4.00	4.61	5.12
13	1317	2.31	2.66	2.88	3.14	3.37	3.69	4.04	4.66	5.18
14	1419	2.33	2.70	2.92	3.18	3.41	3.74	4.06	4.71	5.23
15	1520	2.35	2.73	2.96	3.23	3.46	3.79	4.10	4.76	5.31
16**	1621**	2.38	2.77	3.00	3.26	3.49	3.85	4.14	4.81	5.38
17	1723	2.40	2.81	3.03	3.30	3.53	3.91	-	-	-
18**	1824**	2.43	2.85	3.07	3.34	3.57	3.98	-	-	-

Nota: Esta informação é baseada em testes in vitro a 37 °C e não leva em consideração a resistência à lesão. Pelo menos 99,9% dos balões (com um índice de confiança de 95%) não rebentam a esta pressão nem a uma pressão inferior. Recomenda-se a utilização de um dispositivo de monitorização da pressão para evitar pressões excessivas. A dimensão da expansão do stent deve ser confirmada em radiografia.

*Pressão Nominal: 10atm (1013 kPa) para diâmetros de stent de até 2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50; 4,50; 5,00mm , 12 atm (1216 kPa) para 4,00 mm.

Pressão Nominal de Ruptura: 18atm (1824 kPa) para diâmetros de stent de até 3,50 mm, 16 atm (1621 kPa) para 4,00 mm; 5,00mm. **NÃO EXCEDER.

14 DECLARAÇÃO DE PRECAUÇÃO QUANTO À REUTILIZAÇÃO

Não utilize se a barreira estéril estiver danificada.

Apenas para utilização em um único paciente. Não reutilize, não reprocesse nem reesterilize.

15 PRAZO DE VALIDADE

O período de armazenamento do produto é válido por 18 meses a partir da data de esterilização.

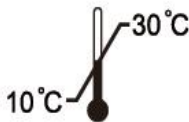
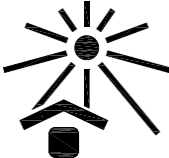
16 GARANTIA E LIMITAÇÕES

A Sino Medical Sciences Technology Inc. comprometeu-se a fabricar o sistema de stent HT Supreme™. A Sino Medical Sciences Technology Inc. garante que todos os produtos estão livres de defeitos nos materiais e fabrico.

17 DECLARAÇÃO

A Sino Medical Sciences Technology Inc. não se responsabilizará por nenhum acidente ou dano resultante da reutilização do produto, seleção incorreta do tamanho do stent, uso incorreto ou quaisquer outros erros causados pelo fator humano (direta ou indiretamente).

18 SÍMBOLOS GRÁFICOS PARA ROTULAGEM DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

						
Não reutilizar	Não utilizar após (data)	CATÁLOGO Número	Contem um	Número de série	Consultar as instruções de utilização	Não utilizar se a embalagem estiver danificada
						
Esterilizado por irradiação	Condicional para RM	Não pirogénico	Limite de temperatura	Fabricante	Não reesterilizar	
						
Manter seco	Proteger do calor e de fontes radioativas					

19 DADOS DO FABRICANTE



Sino Medical Sciences Technology Inc.

2nd Floor, TEDA Biopharm Res, Building B, #5 4th St, TEDA, Tianjin, China

Código postal: 300457

Tel.: +86 022 59862900

Fax: +86 022 59862904

Website: www.sinomed.com

REV. 00-01

Data de entrada em vigor: 20 de julho de 2023